



## INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

<b>Proceso:</b>	Elaboración de Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al PNUME

### I. Datos de la solicitud

<b>Medicamento solicitado:</b>	Abacavir (como sulfato) 600mg + Lamivudina 300mg tableta
<b>Indicación específica:</b>	Pacientes con infección por VIH con CV <100000copias/mL y resultado del examen HLA B*5701 negativo, en quienes no se pueda utilizar el esquema de elección (TDF+FTC+EFV)
<b>Institución que lo solicita:</b>	Estrategia Sanitaria Nacional de ITS VIH/SIDA – Dirección General de Salud de las Personas (DGSP)
<b>Número de casos anuales:</b>	5000 casos

### II. Datos del medicamento

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Abacavir + Lamivudina
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Abacavir (como sulfato) 600mg + Lamivudina 300mg tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	01 Registro Sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Abacavir (como sulfato) 300mg tableta Lamivudina 150mg tableta

Para realizar la evaluación de abacavir/lamivudina en comparación con tenofovir/emcitribina en pacientes con infección por VIH con CV <100000copias/mL, se realizó una búsqueda sistemática de la información científica en base a la pirámide de Hynes, investigando en la Base de datos Cochrane, PubMed, y las Agencias Reguladoras de la EMA y FDA, del 2005 al 2015. Los términos de búsqueda fueron (("abacavir, lamivudine drug combination"[Supplementary Concept] AND "tenofovir"[Supplementary Concept]) AND "HIV"[Mesh]) OR (("abacavir, lamivudine drug combination"[Supplementary Concept] OR "abacavir, lamivudine drug combination"[All Fields] OR "abacavir lamivudine"[All Fields]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])). Se seleccionó una revisión sistemáticas y un meta-análisis, además se hizo una revisión de un ensayo clínico ya incluido en el meta-análisis.

En cuanto a la evaluación de abacavir + lamivudina en forma separada y a dosis fija en pacientes infectados con HIV, se realizado una búsqueda sistemática de la información científica en base a la pirámide Hynes, investigando en la base datos de DynaMed, Tripdatabase, Cochrane, PubMed, y las Agencia Reguladores de la EMA y FDA, del 2005 al 2015. Los términos de búsqueda fueron: (((("abacavir" [Supplementary Concept]) AND "Lamivudine"[Mesh])) AND "Drug Therapy, Combination"[Mesh], en el cual no se encontraron

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.



revisiones sistemáticas o meta análisis por lo que se incluyeron tres estudios de ensayos clínicos.

### **III. Información que soporta la relevancia para la salud pública**

#### Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) actúa sobre el sistema inmunitario y debilita los sistemas de vigilancia y defensa contra las infecciones y algunos tipos de cáncer. A medida que el virus destruye las células inmunitarias y altera su función, la persona infectada se convierte gradualmente en inmunodeficiente. La función inmunitaria se suele medir mediante el recuento de células CD4. La inmunodeficiencia da lugar a una mayor sensibilidad a diversas infecciones y enfermedades que las personas con un sistema inmunitario saludable pueden combatir. La fase más avanzada de la infección por el VIH se conoce como síndrome de inmunodeficiencia adquirida, o SIDA, y puede tardar entre 2 y 15 años en manifestarse, dependiendo del sujeto. El SIDA se define por la aparición de ciertos tipos de cáncer, infecciones u otras manifestaciones clínicas graves. El VIH sigue siendo un importante problema de salud pública mundial, después de haber cobrado más de 36 millones de vidas hasta el 2013. En 2012, unos 35.3 millones de personas fueron infectadas por el VIH (las cifras oscilan entre 32.2 y 38.8 millones). En el África subsahariana, donde 01 de cada 20 adultos está infectado por el VIH, es la región más afectada. El 69% de la población mundial VIH-positiva vive en esa región.<sup>3</sup>

Aunque no existe una cura para la infección, los pacientes pueden mantener controlado el virus y llevar una vida sana y productiva si siguen un tratamiento eficaz con fármacos antirretrovirales (ARV). En 2012, en los países de ingresos bajos o medios más de 9.7 millones de personas infectadas por el VIH habían recibido terapia antirretroviral<sup>4</sup>. El descenso de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH/SIDA, así como un aumento significativo en las expectativas de vida de los pacientes infectados por el VIH en todo el mundo se dio lugar desde el inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad (TAR)<sup>5</sup>. Debido a los nuevos datos que demuestran que el inicio precoz del TAR reduce significativamente la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el SIDA, a finales de 2010, 88 de los 93 países que aportaron datos estaban siguiendo la nueva recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que el TAR se inicie en todos los pacientes cuando sus recuentos de linfocitos CD4 sean iguales o inferiores a 350 células/mm<sup>3</sup>.<sup>6</sup>

El objetivo de la terapia antirretroviral para la infección por el VIH-1 es retrasar la progresión de la enfermedad e incrementar la supervivencia mediante la consecución de la máxima y prolongada supresión de la replicación del VIH. El tratamiento estándar implica el uso de una combinación de agentes antirretrovirales, típicamente una combinación de al menos tres sustancias activas, incluyendo un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) o un inhibidor de la proteasa (IP) y dos sustancias activas de la clase nucleósido/nucleótido inhibidores de la transcriptasa inversa (INTI).<sup>7</sup> Existen regímenes que combinan antirretrovirales que presentan alta potencia en el logro de una carga viral indetectable (VL) y que son capaces de aumentar el recuento de células CD4 a pesar que no puede erradicarse la infección por el VIH. Por lo tanto, el TAR a lo largo de la vida

<sup>3</sup> Organización Mundial de la Salud (OMS). VIH/SIDA. Nota descriptiva N° 360. Octubre de 2013

<sup>4</sup> Organización Mundial de la Salud (OMS). VIH/SIDA. Nota descriptiva N° 360. Octubre de 2013

<sup>5</sup> Pempalung N, Putcharoen O, Avihingsanon A, Ruxrungtham K. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. Expert Opin. Pharmacother. (2012) 13(16):2301-2317

<sup>6</sup> Organización Mundial de la Salud (OMS). Datos fundamentales sobre la epidemia mundial de VIH y los progresos realizados en 2010. Acceso a la página web. 05-11-14

<sup>7</sup> European Medicines Agency (EMA). Efavirenz Emtricitabine y Tenofovir. Scientific Discussion. 2007



puede resultar en una pobre adherencia. La pobre adherencia es una de las principales razones para el fracaso terapéutico. Varias medidas se han combinado para aumentar la adherencia de los pacientes, tales como el asesoramiento para la adherencia, simplificaciones de los regímenes y el uso de nuevos fármacos con toxicidad reducida, así como el monitoreo del consumo de alcohol y su efecto sobre los pacientes. Existe evidencia que sugiere que la adherencia se puede mejorar significativamente cuando los mismos regímenes de TAR son administrados una vez al día (OD) en comparación con dos veces al día (b.i.d.).<sup>8</sup>

Los ensayos clínicos recientes actualmente están focalizados a evaluar regímenes de antirretrovirales de una vez al día y regímenes de única tableta (STR)<sup>9</sup>, sin embargo existe poca información sobre el impacto de TAR de una vez al día vs dos veces al día sobre la adherencia y los resultados virológicos. En algunos pacientes con adherencia subóptima y/o fracaso virológico, la reducción de tabletas puede ser más importante que el cambio de un régimen de dos veces a un régimen de una vez al día<sup>10</sup>. A pesar que la adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV) ha sido establecida como un pilar fundamental en la reducción de la morbi-mortalidad de la infección por VIH/SIDA; sin embargo, su eficacia terapéutica no está exenta de problemas, ya que se han reportado efectos adversos para todos los antirretrovirales disponibles, constituyendo la principal causa de falta de adherencia al tratamiento. Actualmente se señala que 96% de los pacientes que reciben TARV presentan, como mínimo, una situación clínica o un medicamento que podría generar problemas de inseguridad o inefectividad de la terapia; por tanto, la identificación, prevención y manejo de las reacciones adversas e interacciones medicamentosas se considera un aspecto de gran trascendencia en la consecución de los objetivos terapéuticos en la farmacoterapia de estos pacientes.<sup>11</sup>

En el análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú<sup>12</sup> se informa que desde el año 1983 hasta diciembre de 2012 se han notificado un total de 48809 casos de VIH y 29454 casos de SIDA. Como ha sido mencionado previamente, el número de casos de VIH y SIDA notificados ha presentado una tendencia decreciente desde el año 2009, para los casos de SIDA esta tendencia se dió en todos los grupos de edad, mientras que para los casos de VIH notificados, la tendencia fue más pronunciada en los menores de 15 años, en el grupo de 25 a 34 años y en el de 35 a 44 años.

El descenso de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH/SIDA, así como un aumento significativo en las expectativas de vida de los pacientes infectados por el VIH en todo el mundo se dió lugar desde el inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)<sup>13</sup>. El éxito terapéutico con cualquier medicamento depende no sólo de las propiedades intrínsecas de la medicación sino también de la capacidad del individuo para tomar de forma fiable la misma. Esto particularmente se da en la infección por VIH, donde la consecuencia de no alcanzar la supresión viral con la terapia antirretroviral (TAR) puede evolucionar a virus resistente y dar lugar a una reducción de las opciones de tratamiento.

<sup>8</sup> Permpalung N, Puthcharoen O, Avihingsanon A, Ruxrungtham K. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. *Expert Opin. Pharmacother.* (2012) 13(16):2301-2317

<sup>9</sup> Permpalung N, Puthcharoen O, Avihingsanon A, Ruxrungtham K. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. *Expert Opin. Pharmacother.* (2012) 13(16):2301-2317

<sup>10</sup> Nachega J, Parienti J, Olalekan, Uthman A, Gross R, Dowdy D. Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta- Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases Advance Access* published March 5, 2014.

<sup>11</sup> Bernal F. et al. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia anti-retroviral. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (5): 507-512

<sup>12</sup> Ministerio de salud del PERÚ. Dirección epidemiológica del Perú. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú, 2013. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/ASISVIH2013.pdf>

<sup>13</sup> Nitipong Permpalung, Opass Puthcharoen, Anchalee Avihingsanon Kiat Ruxrungtham. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. *Expert Opin. Pharmacother.* (2012) 13(16):2301-2317



Los factores asociados con el éxito del tratamiento incluyen sistemas de creencias del individuo con respecto a los medicamentos, la educación en relación con la enfermedad. Los factores específicamente relacionados con el ART incluyen tolerabilidad de la medicación y características de los regímenes tales como la frecuencia de la dosificación y el número de tabletas por ingesta<sup>14</sup>.

#### Propiedades farmacocinéticas<sup>15</sup>

Se realizó un estudio de bioequivalencia de abacavir/lamivudina (combinación de dosis fija) con abacavir más lamivudina (formulaciones individuales) en voluntarios sanos en ayunas (n=25) que recibieron dosis única de la combinación a dosis fija de abacavir 600mg + lamivudina 300mg o abacavir 600mg y lamivudina 300mg en formulación individual. Los resultados mostraron que la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina fue equivalente a una sola dosis de abacavir más lamivudina (formulaciones individuales).

Parameter	Fixed-dose combination	Individual formulations	GLS mean ratio <sup>a</sup> [90% CI <sup>b</sup> ]
<b>Abacavir</b>			
C <sub>max</sub> (µg/mL)	4.68	4.94	0.946 [0.855, 1.048]
AUC <sub>∞</sub> (µg • h/mL)	14.15	14.15	1.000 [0.954, 1.048]
<b>Lamivudine</b>			
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.64	2.84	0.930 [0.865, 0.999]
AUC <sub>∞</sub> (µg • h/mL)	12.60	13.23	0.952 [0.912, 0.994]

a Fixed dose : individual formulations.

b A 90% CI within 0.80, 1.25 meets bioequivalence criteria.

AUC<sub>∞</sub> = area under the concentration-time curve from zero to infinity; C<sub>max</sub> = maximum plasma drug concentration.

Parameter	LAM <sup>[33]a</sup>		ABC	
	300mg od (n = 12)	150mg bid (n = 12)	600mg sd (n = 13) <sup>[31]</sup>	300mg bid <sup>b</sup> (n = 20) <sup>[32]</sup>
AUC (µg • h/mL)	16.6 <sup>c</sup>	17.1 <sup>d</sup>	11.3 <sup>e</sup>	2.56 <sup>c</sup>
C <sub>max</sub> (µg/mL)	3.5*	2.1	4.24	0.88
t <sub>max</sub> (h)	2.2	1.6	1.29	2.00
t <sub>1/2β</sub> (h)	7.9	6.1	1.5	2.59

a = estudio cruzado. b = farmacocinética obtenida después de las 24 h de la dosis de la mañana. c = AUC 24, d = AUC12 x2, e = AUC ∞

<sup>14</sup> Maitland D, Jackson A, Osorio J, Mandalia S, Gazzard BG, Moyle GJ. Switching from twice-daily abacavir and lamivudine to the once-daily fixed-dose combination tablet of abacavir and lamivudine improves patient adherence and satisfaction with therapy. HIV Medicine (2008), 9, 667–672

<sup>15</sup> Dando T, Scott J. Abacavir plus Lamivudine. A Review of their Combined Use in the Management of HIV Infection. Drugs 2005; 65 (2): 285-302



A continuación se muestra las características de los agentes antirretrovirales para el tratamiento de virus inmunodeficiencia humana en adultos<sup>16</sup>:

Drug	Dose	Pharmacokinetic Parameters	Administration Considerations
<b>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</b>			
<b>Lamivudine (3TC)</b> <b>EpiVir</b> <i>Preparations</i> Solution: 10 mg/mL Tablets: 150 mg, 300 mg Combivir: 3TC 150 mg + ZDV 300 mg Epzicom: 3TC 300 mg + ABC 600 mg Trizivir: 3TC 150 mg + ZDV 300 mg + ABC 300 mg	150 mg PO BID or 300 mg PO daily As Combivir: one tablet BID As Epzicom: one tablet BID As Trizivir: one tablet BID	<i>Oral bioavailability:</i> 86% <i>Serum t<sub>1/2</sub>:</i> 5–7 hours <i>Intracellular t<sub>1/2</sub>:</i> 18–22 hours <i>Elimination:</i> 70% unchanged in urine	Can be administered without regard to meals
<b>Abacavir (ABC)</b> <b>Ziagen</b> <i>Preparations</i> Tablets: 300 mg Oral solution: 20 mg/mL Epzicom: ABC 600 mg + 3TC 300 mg Trizivir: ABC 300 mg + ZDV 300 mg + 3TC 150 mg	300 mg every 12 hours, or 600 mg daily Epzicom: one tablet daily Trizivir: one tablet BID	<i>Oral bioavailability:</i> 83% <i>Serum t<sub>1/2</sub>:</i> 1.5 hours <i>Intracellular t<sub>1/2</sub>:</i> 12–26 hours <i>Elimination:</i> alcohol dehydrogenase and glucuronyltransferase; 82% renal elimination of metabolites	Can be administered without regard to meals Alcohol raises abacavir exposure by 41% HLA testing required before administration

#### IV. Tratamiento

##### Guías de Práctica Clínica

La Guía GeSIDA<sup>17</sup>, establece las siguientes recomendaciones:

- Las combinaciones de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) de elección para regímenes de inicio son TDF/FTC o ABC/3TC (A-I). Se recomienda su uso en coformulaciones (**A-II**).
- La combinación TDF/FTC debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal (**A-II**).
- La combinación ABC/3TC se debe evitar en pacientes con CVP elevada (más de 100000 copias/mL) cuando se combina con un ITINN o un IP/r distinto de LPV/r (**A-II**).

Estas recomendaciones se sustentan en el ensayo clínico ACTG 5202 que comparó de forma ciega el inicio de TAR con ABC/3TC o TDF/FTC en 1857 pacientes. Los participantes fueron aleatorizados además a recibir ATV/r o EFV de forma abierta. Entre los pacientes con CVP basal igual o mayor de 100000 copias/mL, tanto el tiempo hasta el fracaso virológico como el tiempo hasta el primer efecto adverso de grado 3-4 fueron significativamente más cortos en el brazo de ABC/3TC que en el brazo de TDF/FTC, lo que ocasionó la interrupción del estudio para los pacientes en este estrato de CVP. En los pacientes con CVP menor de 100000 copias/mL no hubo diferencias en eficacia virológica entre ABC/3TC y TDF/FTC, independientemente de que se administraran con ATV/r o EFV. El estudio ASSERT es un ensayo clínico abierto en el que se compararon los perfiles de seguridad de TDF/FTC y ABC/3TC (ambos administrados con EFV) en pacientes HLAB\*5701-negativos. Aunque no fue diseñado para comparar eficacia, se observó que la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/mL a las 48 semanas fue significativamente superior con TDF/FTC que con ABC/3TC. A diferencia de lo observado

<sup>16</sup> Alldredge B, Corelli R, Ernst M, Guglielmo B, Jacobson P, Kradjan W. et al. Pharmacotherapy of Human Immunodeficiency Virus Infection. En: Adams J, Dumond J, Kashuba A (autores). Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 10° ed. Philadelphia: Lippincott, William and Wilkins. 2013; p.1695 - 1697

<sup>17</sup> Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero 2015.



en el estudio ACTG 5202, en el estudio HEAT (doble ciego de 96 semanas de duración) no se observaron diferencias en la eficacia virológica ni en la respuesta inmunológica de ABC/3TC comparado con TDF/FTC cuando se combinan con LPV/r, con independencia de la CVP de partida. Tres estudios en fase III diseñados para comparar el TAR de inicio con DTG, frente a otros FAR recomendados (EFV en el estudio SINGLE, RAL en el estudio SPRING2 o DRV/r en el estudio FLAMINGO, han mostrado una eficacia similar de ABC/3TC o TDF/FTC. Sin embargo, dichos ensayos clínicos no permiten establecer comparaciones formales puesto que, o bien la elección de ITIAN no fue aleatorizada, quedando a criterio del investigador, o las distintas combinaciones de ITIAN iban asociadas a un tercer fármaco también distinto. Finalmente, en un meta-análisis de ensayos clínicos no se observaron diferencias en la eficacia virológica de los tratamientos basados en ABC o TDF, aunque sí una mayor frecuencia de discontinuaciones debidas a efectos adversos con ABC. En el caso de seleccionar un régimen basado en ABC, se debe realizar siempre previamente la determinación del HLAB\*5701 del paciente, que de ser positivo contraindicaría su uso.

La Guía de la Asociación Británica de HIV (BHIVA) para el tratamiento de pacientes VIH-1 positivos con terapia antiretroviral<sup>18</sup>, actualizado en noviembre 2013 y publicado en el 2014, recomienda iniciar el esquema de tratamiento de pacientes naive con dos inhibidores de la transcriptasa reversa nucleótido (ITRN) más uno de los siguientes productos: un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r), un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleótido o un inhibidor de la integrasa.

Summary recommendations for choice of ART:		
	Preferred	Alternative
NRTI backbone	Tenofovir and emtricitabine	Rilpivirine†
Third agent	Atazanavir/ritonavir	Abacavir and lamivudine*‡
	Darunavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir
	Efavirenz	Fosamprenavir/ritonavir
	Raltegravir	Nevirapine‡
	Elvitegravir/cobicistat	

\*Abacavir is contraindicated if HLA-B\*57:01 positive.  
 †Nevirapine is contraindicated if baseline CD4 cell count is greater than 250/400 cells/ $\mu$ L in women/men.  
 ‡Use recommended only if baseline VL <100 000 copies/mL: rilpivirine as a third agent, abacavir and lamivudine as NRTI backbone.

**Which nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone**

- We recommend therapy-naïve patients start combination ART containing tenofovir (TDF) and emtricitabine (FTC) as the NRTI backbone. 1A
- We suggest abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) is an acceptable alternative NRTI backbone in therapy-naïve patients who, before starting ART, have baseline viral load (VL) of  $\leq$  100 000 copies/mL. 2A
- ABC must not be used in patients who are HLA-B\*57:01 positive. 1A

<sup>18</sup> British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 [Updated November 2013] HIV Medicine (2014), 15 (Suppl. 1), 1–85. DOI: 10.1111/hiv.12119



La Guía Americana para el uso de agentes antiretrovirales en adultos y adolescentes infectados con VIH-1 actualizada en el 2015<sup>19</sup>, realizó cambios en la lista de regímenes recomendados, alternativos y otros para pacientes naive. Estos cambios fueron realizados en base a nuevos datos de ensayos clínicos y estudios de cohortes, así como experiencia en la práctica clínica.

Un tratamiento antirretroviral para un paciente sin tratamiento previo consiste generalmente en dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa de (INTR) en combinación con un tercer fármaco antirretroviral activo: un inhibidor de la integrasa (InInt), un inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) o un inhibidor de la proteasa (IP) con un potenciador farmacocinético (cobicistat o ritonavir).

### Recommended Regimen Options

(Drug classes and regimens within each class are arranged in alphabetical order.)

#### INSTI-Based Regimens:

- DTG/ABC/3TC<sup>a</sup>—**only** for patients who are HLA-B\*5701 negative (AI)
- DTG plus TDF/FTC<sup>a</sup> (AI)
- EVG/c/TDF/FTC—only for patients with pre-treatment estimated CrCl  $\geq 70$  mL/min (AI)
- RAL plus TDF/FTC<sup>a</sup> (AI)

#### PI-Based Regimens:

- DRV/r plus TDF/FTC<sup>a</sup> (AI)

### Alternative Regimen Options

(Drug classes and regimens within each class are arranged in alphabetical order.)

Regimens that are effective and tolerable, but that have potential disadvantages when compared with the recommended regimens listed above, have **limitations for use in certain patient population**, or have less supporting data from randomized clinical trials. **An alternative regimen may be the preferred regimen for some patients.**

#### NNRTI-Based Regimens:

- EFV/TDF/FTC<sup>a</sup> (BI)
- RPV/TDF/FTC<sup>a</sup>—**only** for patients with pre-treatment HIV RNA  $< 100,000$  copies/mL and CD4 cell count  $> 200$  cells/mm<sup>3</sup> (BI)

#### PI-Based Regimens:

- ATV/c plus TDF/FTC<sup>a</sup>—**only** for patients with pre-treatment estimated CrCl  $\geq 70$  mL/min (BI)
- ATV/r plus TDF/FTC<sup>a</sup> (BI)
- (DRV/c or DRV/r) plus ABC/3TC<sup>a</sup>—**only** for patients who are HLA-B\*5701 negative (BIII for DRV/c and BII for DRV/r)
- DRV/c plus TDF/FTC<sup>a</sup>—**only** for patients with pre-treatment estimated CrCl  $\geq 70$  mL/min (BII)

<sup>19</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> Accessed [04/16/2015]

**Other Regimen Options**

(Drugs classes and regimens within each class are arranged in alphabetical order.)

Regimens that, in comparison with Recommended and Alternative regimens, may have reduced virologic activity, limited supporting data from large comparative clinical trials, or other factors such as greater toxicities, higher pill burden, drug interaction potential, or limitations for use in certain patient populations.

**INSTI-Based Regimen:**

- RAL plus ABC/3TC<sup>a</sup>—**only** for patients who are HLA-B\*5701 negative (CII)

**NNRTI-Based Regimen:**

- EFV plus ABC/3TC<sup>a</sup>—**only** for patients who are HLA-B\*5701 negative and with pre-treatment HIV RNA <100,000 copies/mL (CI)

**PI-Based Regimens:**

- (ATV/c or ATV/r) plus ABC/3TC<sup>a</sup>—**only** for patients who are HLA-B\*5701 negative and with pre-treatment HIV RNA <100,000 copies/mL (CIII for ATV/c and CI for ATV/r)
- LPV/r (once<sup>b</sup> or twice daily) plus ABC/3TC<sup>a</sup>—**only** for patients who are HLA-B\*5701 negative (CI)
- LPV/r (once<sup>b</sup> or twice daily) plus TDF/FTC<sup>a</sup> (CI)

**Other Regimens When TDF or ABC Cannot be Used:**

- DRV/r plus RAL—**only** for patients with pre-treatment HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 cell count >200 cells/mm<sup>3</sup> (CI)
- LPV/r (twice daily) plus 3TC (twice daily) (CI)

**Rating of Recommendations:** A = Strong; B = Moderate; C = Optional

**Rating of Evidence:** I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

<sup>a</sup> 3TC may be substituted for FTC or vice versa.

<sup>b</sup> Once daily LPV/r is not recommended for pregnant patients.

**Note:** The following are available as co-formulated fixed-dose combination products: ABC/3TC, ATV/c, DRV/c, DTG/ABC/3TC, EFV/TDF/FTC, EVG/c/TDF/FTC, LPV/r, RPV/TDF/FTC, and TDF/FTC.

La Guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>20</sup>, recomienda como primera línea lo siguiente:

<sup>20</sup> Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2013 revision. World Health Organization



First-line ART	Preferred first-line regimens	Alternative first-line regimens <sup>a b</sup>
Adults (including pregnant and breastfeeding women and adults with TB and HBV coinfection)	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Adolescents (10 to 19 years) ≥35 kg		AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + NVP ABC + 3TC + EFV (or NVP)
Children 3 years to less than 10 years and adolescents <35 kg	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + EFV TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Children <3 years	ABC (or AZT) + 3TC + LPV/r	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + NVP

<sup>a</sup> For adolescents, using d4T as an option in first-line treatment should be discontinued and restricted to special cases in which other ARV drugs cannot be used and to the shortest time possible, with close monitoring. For children, d4T use should be restricted to the situations in which there is suspected or confirmed toxicity to AZT and lack of access to ABC or TDF. The duration of therapy with this drug should be limited to the shortest time possible. See Box 10.7 for guidance on phasing out d4

<sup>b</sup> ABC or boosted PIs (ATV/r, DRV/r, LPV/r) can be used in special circumstances.

En el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para el manejo de la infección por el HIV en adultos de Brasil<sup>21</sup>, se menciona que la combinación de abacavir y lamivudina (ABC/3TC) es una alternativa para los pacientes con intolerancia o contraindicación a los esquemas con TDF/3TC o AZT/3TC. Algunos ensayos clínicos muestran que esta asociación presentó mayor riesgo de fracaso virológico en los pacientes con mayor carga viral, debido a la baja barrera genética. Las reacciones de hipersensibilidad están relacionados con el inicio del tratamiento con ABC.

La Guía para el manejo de los pacientes adultos con infección por VIH de Argentina<sup>22</sup>, menciona que la evidencia actual disponible indica que es posible iniciar un esquema antirretroviral con INNTI o con inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir (ambos regímenes son de similar eficacia). Debido a razones de costo-efectividad y en el marco de una política de optimización de los recursos, el Ministerio de Salud recomienda:

<sup>21</sup> Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Actualizado el 10 de febrero del 2014. Disponible en: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo\\_13\\_3\\_2014\\_pdf\\_28003.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo_13_3_2014_pdf_28003.pdf)

<sup>22</sup> Guía para el manejo de los pacientes adultos con infección por VIH. República de Argentina 2013. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000109cnt-2013-05\\_guia-manejo-pacientes-adultos.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000109cnt-2013-05_guia-manejo-pacientes-adultos.pdf)



Elegir una droga de la columna A y una combinación de nucleós(t)idos de la columna B (las columnas son independientes)	A	B	Consideraciones
<b>Recomendados</b>	- EFV - NVP	- AZT/3TC - ABC/3TC - TDF/3TC - TDF/FTC	- <b>EFV:</b> NO se recomienda en mujeres embarazadas (1er trimestre) o que no utilicen consistentemente métodos de contracepción confiables  - <b>NVP:</b> Usar con <b>extrema precaución</b> en mujeres con $CD4 > 250/mm^3$ , en hombres con $CD4 > 400/mm^3$ y sólo si los beneficios superan a los riesgos.  - <b>ABC:</b> No debe utilizarse con precaución en pacientes con cargas virales $> 100000$ copias/mL. Solicitar test de hipersensibilidad, HLAB5701 antes de prescribirlo  - <b>TDF/3TC y TDF/FTC</b> son las combinaciones de INTI que deben utilizarse en personas con hepatitis B crónica

La Guía Clínica AUGÉ para el manejo del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida de Chile<sup>23</sup>, menciona lo siguiente:

- Las combinaciones de drogas antirretrovirales que han demostrado mayor eficacia son aquellas que combinan 2 INTR con 1 INNTR, con 1 IP o con 1 INI (inhibidores de integrasa). Dentro de los INTR, las drogas más utilizadas como tratamiento inicial son Zidovudina (ZDV), Abacavir (ABC), Tenofovir (TDF), Emtricitabina (FTC) y Lamivudina (3TC). Además existen asociaciones de INTR coformulados, como Zidovudina/Lamivudina, Abacavir/Lamivudina y Tenofovir/Emtricitabina, Lamivudina y Emtricitabina, además de TDF, comparten actividad antiviral sobre VIH y Virus de Hepatitis B. (Nivel de Evidencia: 1).
- La combinación ABC/3TC ha demostrado igual eficacia que ZDV/3TC, observándose un mayor aumento de linfocitos CD4 en el grupo ABC/3TC, sin embargo ABC tiene el riesgo de producir una reacción de hipersensibilidad grave, por lo que se recomienda efectuar la determinación de HLA-B\*5701, que identifica el principal gen asociado a la reacción y permite predecir el riesgo de presentarla, antes de utilizar esta droga. Se ha relacionado a ABC con elevación de marcadores inflamatorios cardiovasculares y aumento de la agregabilidad plaquetaria, sin embargo su relevancia clínica no parece significativa (Nivel de Evidencia: 1).
- Las coformulaciones, ZDV/3TC, ABC/3TC y TDF/FTC son recomendadas como opciones de inicio de TAR y la elección de una de ellas dependerá de la evaluación de cada caso individual, considerando la CV de inicio, el riesgo cardiovascular y las toxicidades de largo plazo.

<sup>23</sup> La guía clínica AUGÉ. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA. MISAL2013. Gobierno de Chile. Disponible: <file:///F:/complementaria/abacavir%20comple/GPCVIH.pdf>



- La elección del esquema de TAR es muy importante para la adherencia. Hay evidencia que esquemas de administración una vez al día (QD) y con menos número de tabletas favorecen la adherencia. La coformulación de fármacos simplifica la TAR e impide la adherencia selectiva a una droga reduciendo la selección de resistencias por monoterapia encubierta, pero no existe evidencia suficiente para asegurar mejor cumplimiento con tratamientos de una toma respecto de 2 tomas diarias, si no se combina con otras intervenciones para favorecer la adherencia.

La Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en adolescentes y adultos hombres y mujeres, residentes en Colombia<sup>24</sup>; recomienda como primera opción de elección de tratamiento antirretroviral:

	ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS O NUCLEÓTIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA	TERCER COMPONENTE
Hombres y mujeres con 13 años de edad o más		
Tratamiento recomendado	ABC/3TC* o TDF/FTC*	Efavirenz Atazanavir/ritonavir Darunavir/ritonavir Raltegravir
Alternativas	AZT/3TC*	Nevirapina Lopinavir/ritonavir Fosamprenavir/ritonavir
Mujer embarazada		
	ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS O NUCLEÓTIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA	TERCER COMPONENTE
Tratamiento recomendado	AZT/3TC*	Lopinavir/ritonavir o Atazanavir/ritonavir
Alternativas	ABC/3TC* o TDF/FTC*	Nevirapina
<p>Para seleccionar el tratamiento, escoger una combinación de análogo de nucleósido/nucleótido de la transcriptasa inversa MÁS una selección del tercer componente.</p> <p>Las alternativas reemplazan las opciones consideradas como tratamiento recomendado.</p> <p>En caso de requerirlo, es posible combinar un tratamiento recomendado de una combinación de análogo nucleósido/nucleótido de la transcriptasa inversa con una opción de tercer componente considerado como alternativa, y viceversa.</p> <p>* = Presentaciones coformuladas</p>		

Fuente: elaboración propia del GDG.

<sup>24</sup> Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en adolescentes mayores de 13 años, adultos hombres y mujeres residentes en Colombia (2014). Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/GPC-corta-VIH-ADOLESCENTES-ADULTOS-final.pdf>



La "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)"<sup>25</sup> del Ministerio de Salud del Perú establece lo siguiente:

Esquema de elección	Dosificación	Observaciones
Tenofovir / Emtricitabina / Efavirenz (TDF/FTC/EFV)	1 tableta de Tenofovir 300 mg / Emtricitabina 200 mg / Efavirenz 600 mg. en dosis fija combinada (DFC), cada 24 horas (al acostarse).	
Esquemas alternativos	Dosificación	Observaciones
Tenofovir / Emtricitabina + Efavirenz (TDF/FTC+EFV)	1 tableta de Tenofovir 300 mg / Emtricitabina 200 mg (DFC), MAS 1 tableta de Efavirenz 600 mg juntas cada 24 horas (al acostarse)	Se utilizará este esquema, cuando no se cuente con la presentación en dosis fija combinada
Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz (TDF+3TC+EFV)	1 tableta de Tenofovir 300 mg MAS 2 tabletas de Lamivudina 150 mg MAS 1 tableta de Efavirenz 600 mg juntas cada 24 horas (al acostarse).	Se utilizará este esquema, cuando no se cuente con la presentación en dosis fija combinada.
Abacavir / Lamivudina + Efavirenz (ABC/3TC+EFV)	1 tableta de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg (DFC) cada 24 horas MAS 1 tableta de Efavirenz 600 mg cada 24 horas (al acostarse).	Solamente en pacientes con CV < 100 000 copias/mL, con examen de HLA B*5701 negativo y que tengan contraindicación para el uso del esquema de elección.
Abacavir + Lamivudina + Efavirenz (ABC+3TC+EFV)	1 tableta de Abacavir 300 mg cada 12 horas MAS 1 tableta de Lamivudina 150 mg cada 12 horas MAS 1 tableta de Efavirenz 600 mg cada 24 horas (al acostarse).	Solamente en pacientes con CV < 100 000 copias/mL, con examen de HLA B*5701 negativo, que tengan contraindicación para el uso del esquema de elección y en ausencia de dosis fija combinada ABC/3TC.
Zidovudina / Lamivudina + Efavirenz (AZT/3TC+EFV)	1 tableta de Zidovudina 300 mg / Lamivudina 150 mg (DFC) cada 12 horas MAS 1 tableta de Efavirenz 600 mg cada 24 horas (al acostarse).	Para pacientes que tienen alguna contraindicación para el uso de Tenofovir o Abacavir.

## V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Cruciani et al.<sup>26</sup>, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de los ECA utilizando metodologías estándar de la Colaboración Cochrane, con el objetivo de revisar diferentes

<sup>25</sup> Norma Técnica de Salud N° 097-MINSA/DGSP-V.02. Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Resolución Ministerial N° 962-2014/MINSA.

<sup>26</sup> Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Serpelloni G, Parisi S, Bosco O, et al. Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. The Journal Of Antimicrobial Chemotherapy. 2014; 69(12): 3169-3180.



estudios de inferioridad de la eficacia de abacavir/lamivudina en comparación a tenofovir/emcitribina. La exposición a cualquier posible formulación de abacavir se consideró, incluyendo formulaciones a dosis fijas de abacavir+lamivudina y abacavir+lamivudina+zidovudina, así como la dosificación una vez y dos veces al día. Los resultados primarios fueron las tasas de pacientes con CV por debajo del pre-definido (<50copias/mL y/o 200-500copias/mL) a las 48 semanas y a las 96 semanas. También informaron de los resultados de este parámetro de acuerdo con niveles de detección de CV (<100000copias/mL o >100000copias/mL). En la siguiente tabla resume los subgrupos con su respectiva heterogenicidad:

Table 2. Abacavir versus controls; summary of the pooled outcome data

Outcome or subgroup	Studies	Participants	Effect estimate, RR (95% CI)	P	Heterogeneity (I <sup>2</sup> ), %
<b>Rates of patients with HIV RNA below the cut-off</b>					
<50 copies/mL, 48 weeks					
ABC versus TDF	5	3321	0.99 (0.94 -1.05)	0.81	54
ABC versus other	14	3936	0.99 (0.89 -1.09)	0.76	65
<50 copies/mL, 96 weeks					
ABC versus TDF	4	1877	0.99 (0.90 -1.09)	0.82	0
ABC versus other	9	2457	not performed <sup>a</sup>		83
<200 -500 copies/mL, 48 weeks					
ABC versus TDF	2	718	not performed <sup>a</sup>		93
ABC versus other	12	3746	not performed <sup>a</sup>		80
<200 -500 copies/mL, 96 weeks					
ABC versus TDF	3	1430	0.98 (0.92 -1.05)	0.61	30
ABC versus other	11	3304	0.99 (0.92 -1.06)	0.76	63
<b>ABC versus TDF according to baseline VL</b>					
<b>48 weeks</b>					
overall	6	4 118	0.98 (0.94 -1.03)	0.50	54
<100 000 copies/mL	5	2202	1.01 (0.99 -1.03)	0.19	0
>100 000 copies/mL	5	1916	0.96 (0.90 -1.03)	0.22	36
<b>96 weeks</b>					
overall	4	2003	0.98 (0.93 -1.03)	0.73	0
<100 000 copies/mL	4	1272	0.99 (0.93 -1.04)	0.62	1
>100 000 copies/mL	3	731	0.97 (0.87 -1.08)	0.54	0
<b>Discontinuation for adverse events</b>					
ABC versus TDF	7	3051	1.26 (0.99 -1.61)	0.06	0
ABC versus other	16	4 778	0.68 (0.56 -0.83)	0.0001	27

ABC, abacavir; TDF, tenofovir.

Results are provided for all possible comparisons and separately for subgroups of studies comparing ABC with TDF or with other cART regimens.

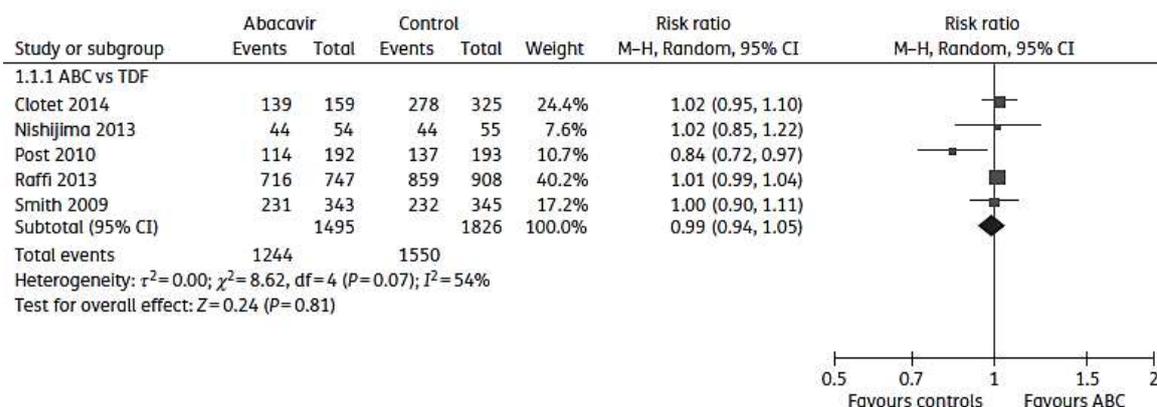
<sup>a</sup>Not performed due to the high heterogeneity (I<sup>2</sup> > 75%).

Estudio	Régimen de ABC	Control de estudio	Tipo de pacientes
Clotet 2014	ABC/3TC + dolutegravir o DRV/r	TDF/FTC + dolutegravir o DRV/r	Naive
Nishijima 2013	ABC/3TC + ATV/r	TDF/FTC + ATV/r	Naive
Post 2010	ABC/3TC + EFV	TDF/FTC + EFV	Naive
Raffi 2013	ABC/3TC + dolutegravir o raltegravir	TDF/FTC + dolutegravir o raltegravir	Naive
Smith 2009	ABC/3TC + LPV/r	TDF/FTC + LPV/r	Naive
Sax 2008	ABC/3TC + EFV o ATV/r	TDF/FTC + EFV o ATV/r	Naive

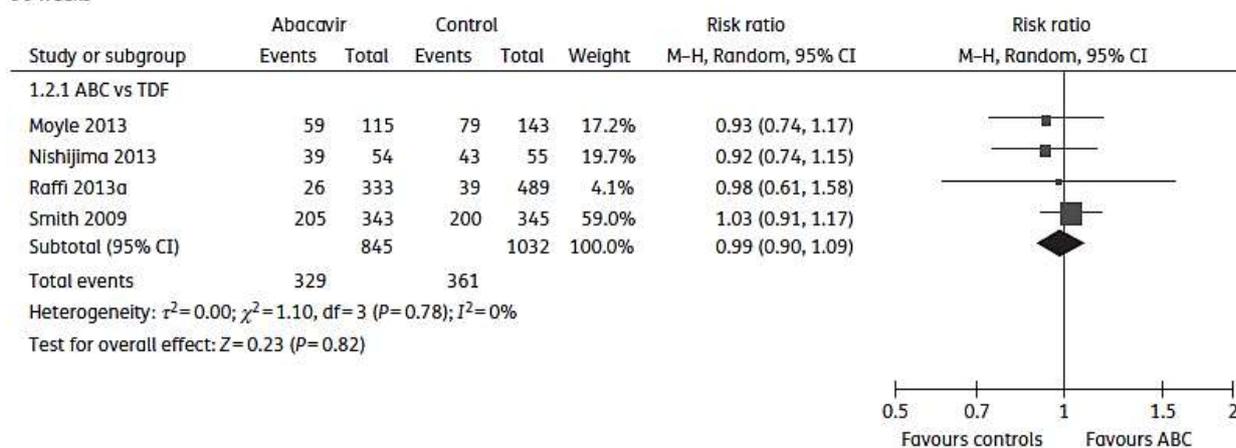
Los resultados del meta-análisis de ABC/3TC vs TDF/FTC por agrupación a la 48 semanas y 96 semanas mostraron que la proporción de pacientes con carga viral <50copias/mL fueron similares.



48 semanas



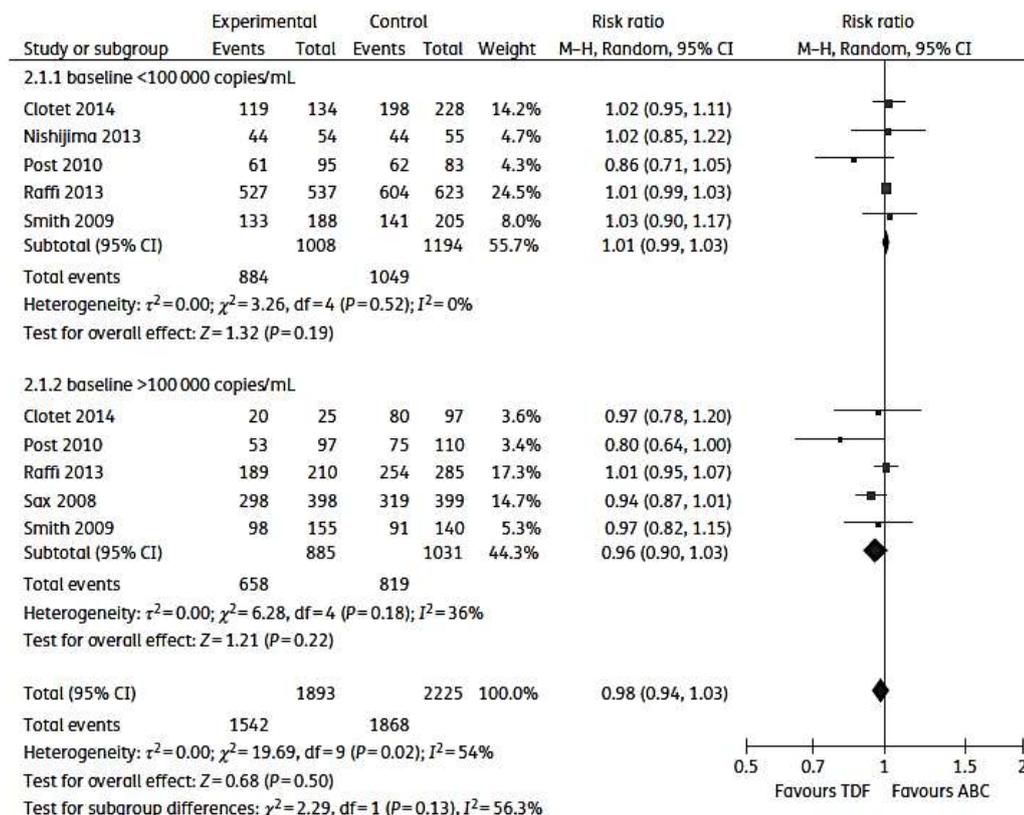
96 weeks



En ocho ensayos compararon cabeza a cabeza abacavir y tenofovir y el análisis de subgrupos de los valores basales de la CV (<100000copias/mL o >100000copias/mL), en la semana 48 y 96, las tasas de fueron similares entre abacavir y tenofovir agrupados de acuerdo a la carga viral.

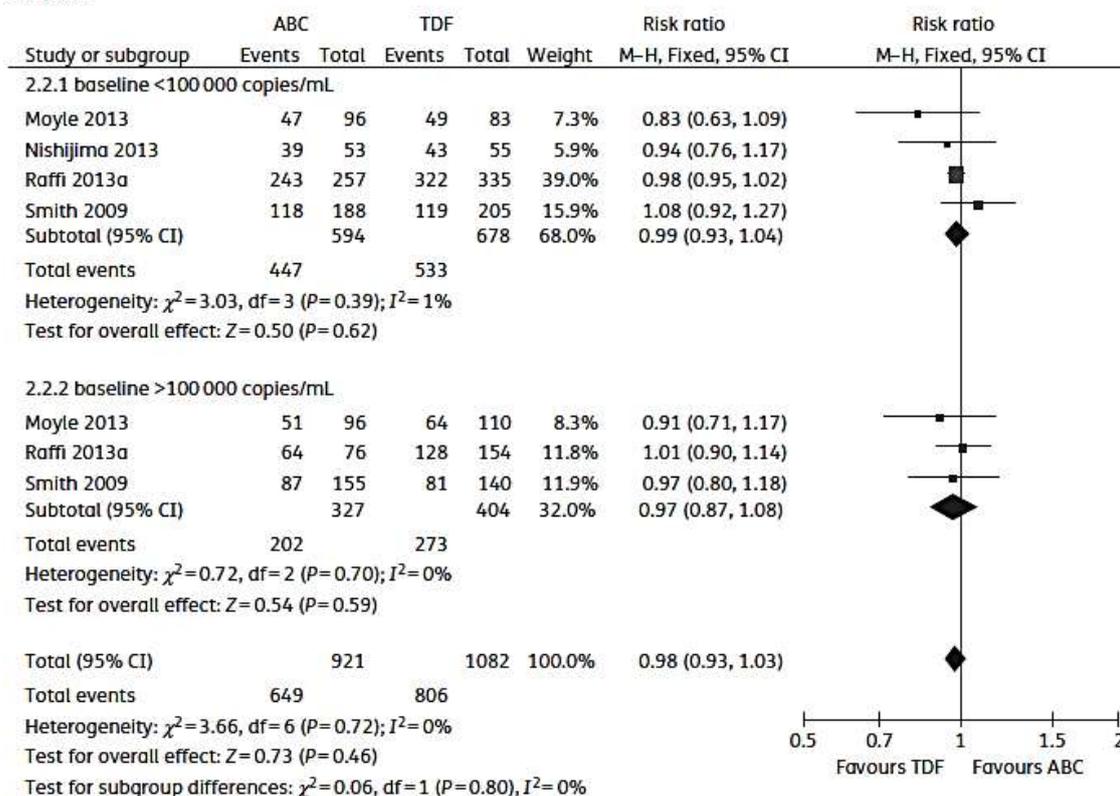


48 weeks



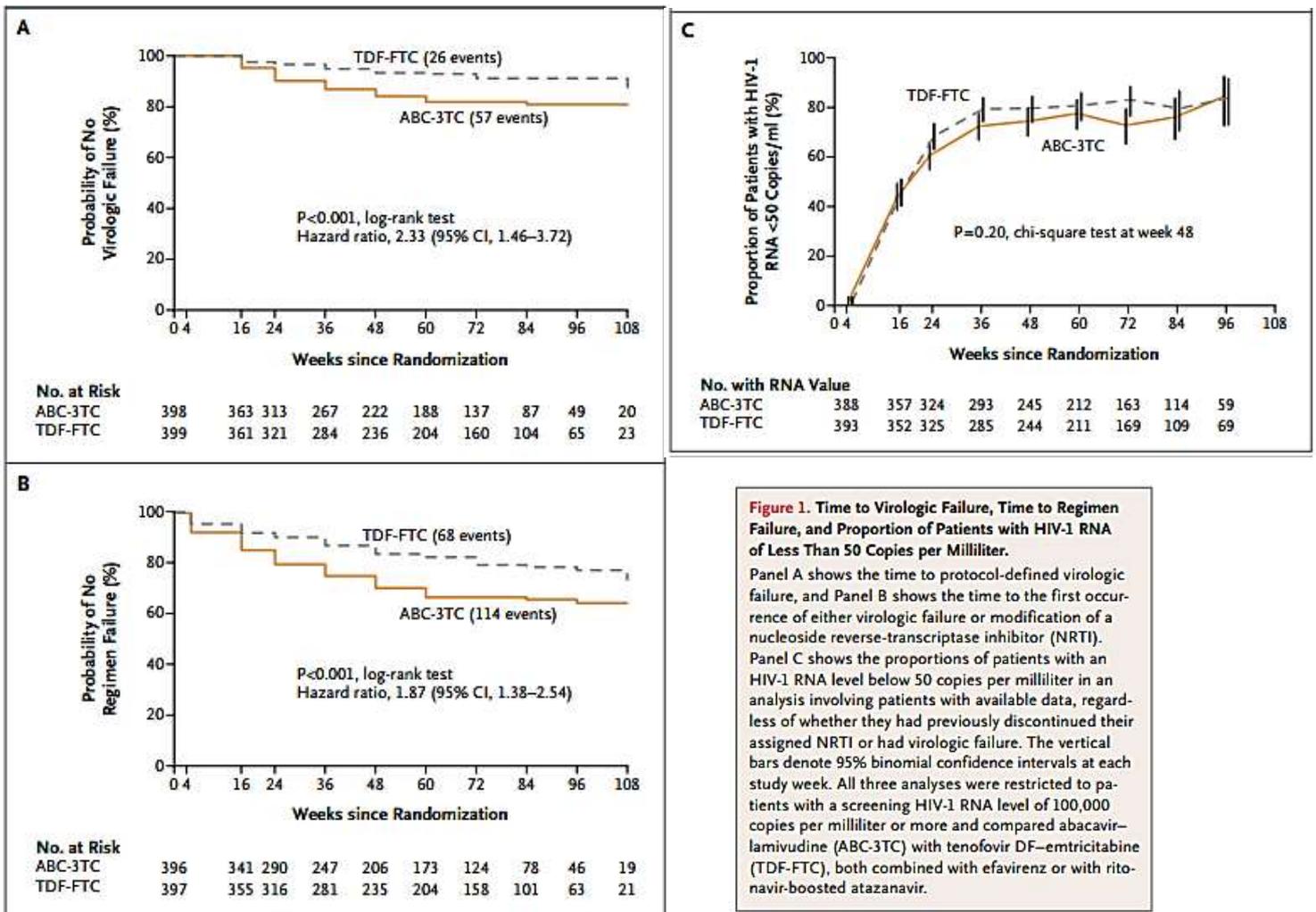
**Figure 4.** Forest plot of comparison: rates of patients with VL <50 copies/mL at 48 weeks and 96 weeks in studies comparing abacavir (ABC) and tenofovir (TDF) according to baseline VL values. Cumulative results and subgroup analyses based on screening values: <100 000 copies/mL (analyses 2.1.1 and 2.2.1) or >100000 copies/mL (analyses 2.1.2 and 2.2.2).

96 weeks



Sax et al.<sup>27</sup>, realizaron un estudio de fase 3B, aleatorizado, parcialmente ciego en 1858 pacientes con infección del HIV-1, el estudio tuvo una duración de 96 semanas. El estudio comparó 4 regímenes antiretrovirales de una vez al día como terapia de inicio: abacavir/lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabine más efavirenz o atazanavir-ritonavir. El criterio de valoración principal de eficacia fue el tiempo desde la aleatorización hasta la falla virológica (definida como una confirmación de VIH-1 nivel de ARN  $\geq 1000$  copias/mL después de 16 semanas y antes de las 24 semanas, o  $\geq 200$  copias/mL después de 24 semanas). La aleatorización se estratificó según la proyección del nivel de VIH-1 RNA obtenido antes del ingreso al estudio ( $\geq 100000$  copias/mL vs  $< 100000$  copias/mL).

Con una mediana de seguimiento de 60 semanas, entre los 797 pacientes con VIH-1 los niveles de ARN  $> 100000$  copias/mL, el tiempo de fracaso virológico fue significativamente más corto en el abacavir/lamivudina que en el grupo de tenofovir-emtricitabina (razón de riesgo, 2.33; IC 95%, 1.46-3.72;  $p < 0.001$ ), con 57 fracasos virológicos (14%) en el grupo de abacavir/lamivudina frente a 26 (7%) en el grupo de tenofovir-emtricitabina.



**Figure 1. Time to Virologic Failure, Time to Regimen Failure, and Proportion of Patients with HIV-1 RNA of Less Than 50 Copies per Milliliter.**  
 Panel A shows the time to protocol-defined virologic failure, and Panel B shows the time to the first occurrence of either virologic failure or modification of a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NRTI). Panel C shows the proportions of patients with an HIV-1 RNA level below 50 copies per milliliter in an analysis involving patients with available data, regardless of whether they had previously discontinued their assigned NRTI or had virologic failure. The vertical bars denote 95% binomial confidence intervals at each study week. All three analyses were restricted to patients with a screening HIV-1 RNA level of 100,000 copies per milliliter or more and compared abacavir-lamivudine (ABC-3TC) with tenofovir DF-emtricitabine (TDF-FTC), both combined with efavirenz or with ritonavir-boosted atazanavir.

<sup>27</sup> Sax P, Tierney C, Collier A, Fischl M, Mollan K, Daar E, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. The New England Journal Of Medicine. 2009, 361(23): 2230-2240.

El estudio pivotal que sustentó la eficacia y seguridad de la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina fue el ensayo CAL30001. Lamarca A. et al.<sup>28</sup>, realizaron el estudio CAL30001 de fase 3, aleatorizado, abierto de grupos paralelos en 57 centros de Europa y Norte América cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de abacavir/lamivudina en CDF comparado con abacavir y lamivudina de formas separadas en 186 pacientes. La variable principal fue determinar la no inferioridad de la CDF (ABC/3TC) administrada qd frente a ABC bid administrada con 3TC qd en forma separada.

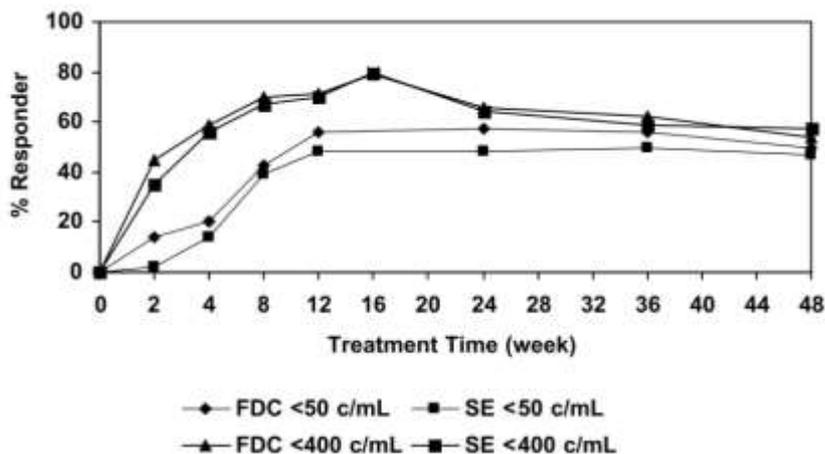
Los pacientes fueron hombres o mujeres no embarazadas, mayores de 18 años, con infección por HIV confirmado, con experiencia previa a ART y que están recibiendo un régimen conteniendo 3 NRTIs, o 2 NRTIs + 1 IP o NNRTI por lo menos 3 meses, pero nuevos a TDF; tuvieron niveles plasmáticos ARN HIV-1  $\geq 1000$  copias/mL y recuento de células de CD4  $> 50$  células/uL dentro de los 21 días antes de entrar al estudio, y presentaron no más de 3 mutaciones de NRTI.

Después de 212 días de la fase de screening, los sujetos fueron randomizados (1:1) a los grupos de tratamiento 1 y 2:

Brazo CDF: ABC/3TC FDC QD + TDF QD + nuevo NNRTI o IP

Brazo SE: ABC BID + 3TC QD + TDF QD + nuevo NNRTI o IP

Los resultados fueron que el promedio del área bajo la curva menos el basal fue  $-1.65 \log_{10}$  copias/mL para el grupo de la CDF y  $-1.87 \log_{10}$  copias/mL en el grupo SE respectivamente (ITT 95%: -0.13 a 0.38). Compararon las proporciones de cargas virales del ARN del VIH-1 en el grupo de CDF vs SE que fueron:  $< 50$  copias/mL (50% frente a 47%) y  $< 400$  copias/mL (54% frente a 57%) respectivamente. La proporción de falla virológica fue similar en ambos grupos (CDF: 16% y SE: 18%). La tolerabilidad fue similar entre los dos grupos. Los autores concluyeron que la eficacia del grupo de la CDF fue no inferior a las 48 semanas al grupo SE en pacientes con experiencia y con falla virológica.



**FIGURE 2.** Summary of proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA  $< 50$  and  $< 400$  copies/mL over the 48-week treatment period (ITT-exposed population; TLOVR algorithm). At week 48, the proportions of subjects  $< 50$  and  $< 400$  copies/mL were 50% and 54% in the FDC group and 47% and 57% in the SE group, respectively.

<sup>28</sup> Lamarca A, Clumeck N, Plettenberg A, et al. Efficacy and safety of a once-daily fixed-dose combination of abacavir/lamivudine compared with abacavir twice daily and lamivudine once daily as separate entities in antiretroviral-experienced HIV-1-infected patients (CAL30001 Study). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:598-60

Maitland D. et al.<sup>29</sup>, evaluaron el impacto de la adherencia [por Sistema de Monitoreo de Eventos de Medicación (MEMS)], en cambiar de abacavir (ABC) y lamivudina (3TC) dos veces al día (bid) a la formulación a dosis fija de ABC/3TC (qd) para alcanzar un régimen de una vez al día. Un estudio randomizado, open-label de 8 semanas. Noventa y cuatro pacientes fueron dosificados.

Los resultados fueron que significativamente la mayor adhesión fue observada a la semana 4 con qd de ABC/3TC a través de las tres variables de adherencia: cumplimiento al tomar 99.2% (90.7-100%) vs 96.6% (60.0-100%) (p=0.017); cumplimiento de la dosificación 97.1% (64.3-100%) vs 91.9% (33.3-100%) (p=0.016); y el cumplimiento en el tiempo 95.5% (53.8-100%) vs 86.3% (4.3-100%) (p=0.006). La satisfacción del tratamiento aumentó significativamente a la semana 4 con ABC/3TC qd [92% (82-99%) vs 85% (75-93%) (p=0.004)]. Por otro lado, se menciona que estaban utilizando otros agentes antiretrovirales una vez al día.

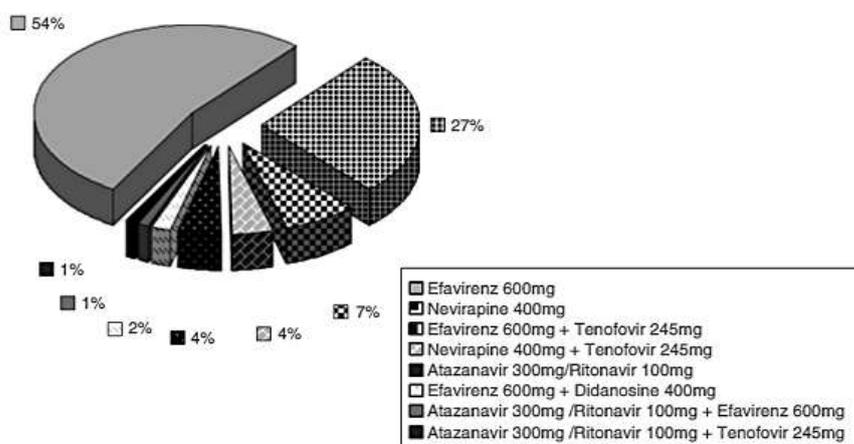


Fig. 1 Concomitant antiretroviral agent(s) all taken once daily (n = 94).

**Table 2** Results of medication event monitoring system (MEMS) cap monitoring

	Week 4 Mean (range)			Week 8 Mean (range)
	Arm 1 (n = 47)	Arm 2 (n = 47)	Arm 1 vs. arm 2 (P)	(n = 94)
Taking compliance (TAC)	99.2% (90.7–100%)	96.6% (60.0–100%)	0.017	99.0% (77.3–100%)
Correct dosing compliance (COD)	97.1% (64.3–100%)	91.9% (33.3–100%)	0.006	97.3% (71.4–100%)
Timing compliance (TIC)	95.5% (53.8–100%)	86.3% (4.3–100%)	0.006	95.6% (42.9–100%)

**Table 3** HIV treatment satisfaction score (out of 100)

Baseline	Week 4 median (range)			Week 8 median (range)
	Arm 1	Arm 2	Arm 1 vs. arm 2 (P)	
Total = 94	n = 47	n = 47	-	Total = 94
85 (37–100)	92 (58–100)	85 (38–100)	0.004	92 (50–100)

Arm 1: Abacavir/Lamivudin 600 /300 mg qd (FDC)  
Arm 2: Abacavir 300 mg + lamivudina bid

Todos los pacientes mantuvieron la carga viral <50copias/mL durante todo el estudio y no mostraron cambios significativos en los recuentos absolutos de células CD4 o porcentaje que se observaron entre la dos grupos de tratamiento en la semana 4 y la semana 8.

<sup>29</sup> Maitland D, Jackson A, Osorio J, Mandalia S, Gazzard BG, Moyle GJ. Switching from twice-daily abacavir and lamivudine to the once-daily fixed-dose combination tablet of abacavir and lamivudine improves patient adherence and satisfaction with therapy. HIV Medicine (2008), 9, 667–672.



Los autores concluyeron que el cambio de ABC y 3TC a la CDF ABC/3TC qd mejoró significativamente la adherencia mediante el monitoreo MEMS en la semana 4 y mejoró la satisfacción del paciente con la terapia. Los resultados aún no se han confirmado en un seguimiento a largo plazo. El uso de regímenes qd apoya el cumplimiento y mejora de la satisfacción del tratamiento en relación a regímenes bid.

Sosa et al.<sup>30</sup>, realizaron un estudio (ESS30008) de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta de 48 semanas en el cual compararon la administración de una tableta en CDF de ABC+3TC una vez al día con los componentes por separado de ABC y 3TC dos veces al día con un régimen que contiene un IP o NNRTI en 260 sujetos  $\geq 18$  años infectados con VIH-1 que tenían al ingreso al estudio un nivel de ARN del VIH-1  $< 400$  copias/mL durante más de 3 meses y un recuento de CD4 superior a 50 células/mm<sup>3</sup>. Los sujetos fueron elegibles si tenían alguno de los siguientes resultados de laboratorio dentro de los 28 días del inicio del estudio: hemoglobina  $< 10$  g/dL (hombres) o  $< 9$  g/dL (mujeres), recuento absoluto de neutrófilos  $< 1000$  células/mm<sup>3</sup>, el recuento de plaquetas  $< 75000$  células/mm<sup>3</sup>, aspartato aminotransferasa (AST) / alanina aminotransferasa (ALT)  $> 5$  veces el límite superior de la normalidad (LSN), amilasa pancreática sérica  $> 1.5$  veces el LSN, o de creatinina sérica  $> 1.5$  veces el LSN. Se excluyeron personas embarazadas, lactancia, hepatitis o pancreatitis.

**TABLE 2. Background Antiretroviral Therapy Taken by Subjects During Study**

	EPZ QD n (%)	ABC + 3TC BID n (%)
Background NNRTI, n (%)	84 (65%)	88 (68%)
Efavirenz	79 (61%)	82 (63%)
Nevirapine	6 (5%)	6 (5%)
Background PI, n (%)	46 (35%)	44 (34%)
Fosamprenavir + ritonavir	23 (18%)	21 (16%)
Nelfinavir	20 (15%)	16 (12%)
Amprenavir $\pm$ ritonavir	1 ( $< 1\%$ )	3 (2%)
Saquinavir + ritonavir	0	3 (2%)
Other PIs*	2 ( $< 1\%$ )	2 ( $< 1\%$ )

\*Other PIs included atazanavir, indinavir, lopinavir, and ritonavir.

Within-class substitutions for background ART were permitted; thus, some subjects may be counted in more than 1 category.

BID indicates twice daily; QD, once daily.

El criterio de valoración principal de eficacia fue la proporción de respondedores en la semana 48 (análisis por intención de tratar). El fracaso virológico se definió con la confirmación del nivel de ARN  $\geq 1265$  copias/mL ( $0.5 \log_{10}$  copias/mL o aumento de 400 copias/mL). Todos los pacientes con fracaso virológico confirmado se retiraron del estudio. Los objetivos secundarios incluyeron la proporción de sujetos con niveles de ARN del VIH  $< 400$  copias/mL y  $< 50$  copias/mL, y el cambio en el recuento de células CD4 desde la línea base, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad clínica o la muerte y la

<sup>30</sup> Sosa N, Hill-Zabala C, Dejesus E, Herrera G, Florance A, Shaefer M, et al. Abacavir and lamivudine fixed-dose combination tablet once daily compared with abacavir and lamivudine twice daily in HIV-infected patients over 48 weeks (ESS30008, SEAL). Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2005; 40(4): 422-427.

adherencia a la medicación. La diferencia de ABC/3TC (CDF) (q.d) vs ABC+3TC (bid) fue de 1.5, IC 90% (-3.4 – 6.4); estableciéndose la no inferioridad de ABC/3TC (CDF) con respecto ABC+3TC.

Las proporciones de sujetos con un nivel de ARN VIH-1 <400copias/mL y <50copias/mL hasta la semana 48 se muestra en la siguiente figura:

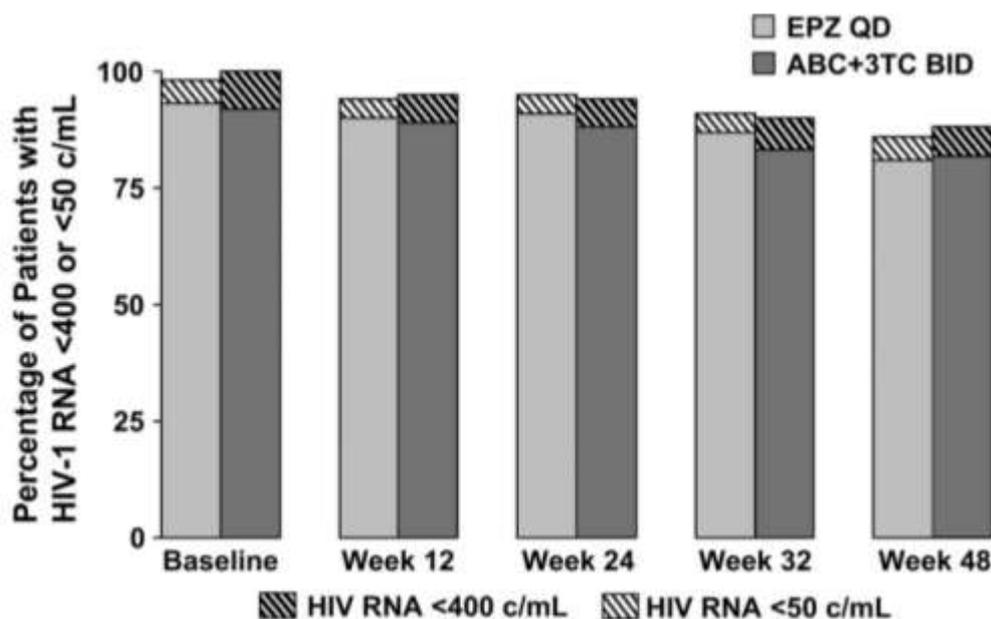


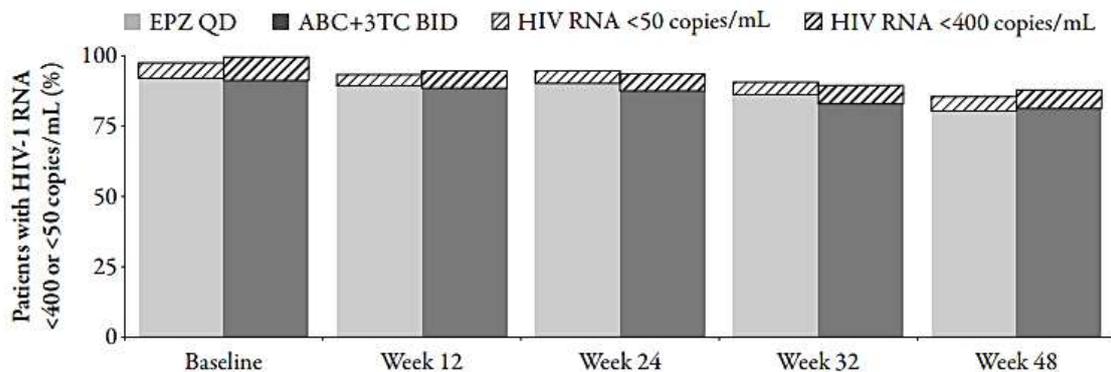
FIGURE 1. Virologic response (ITT M = F).

En la semana 48, el grupo de ABC/3TC (CDF) tenía un nivel de ARN del VIH-1 <50copias/mL de 81% y 82% con ABC+3TC en forma separada, (ITT M=F). En la población de AT (as-treated), en el grupo de ABC/3TC el 100% (109 de 109) y en forma separada 99% (108 de 109) tuvieron un nivel de ARN VIH-1 <50copias/mL en la semana 48. No hubo una diferencia significativa basada en el tratamiento (IP o NNRTI). Las respuestas inmunológicas se mantuvieron estables. La mediana de los recuentos de células CD4 fueron altas al inicio del estudio (ABC/3TC de una vez al día: 565células/mm<sup>3</sup>; ABC+3TC dos veces al día: 549células/mm<sup>3</sup>) y la mediana de los cambios desde el inicio en la semana 48 fueron insignificantes (-28 para CDF y -24células/mm<sup>3</sup> en forma separada). El fracaso virológico fue raro (2 pacientes que tomaron el régimen de una vez al día y cuatro pacientes que tomaron el régimen de dos veces al día). Durante el estudio de 48 semanas, la mediana de la adherencia con los componentes del régimen ABC y 3TC fue del 93% en ambos grupos de tratamiento, así como el 93% con los regímenes de IP y NNRTI. Una mayor proporción de sujetos en el grupo de una vez al día (ABC/3TC) logró que el 39% alcance  $\geq 95\%$  de adherencia en comparación con el grupo de dos veces al día (ABC+3TC) que fue de 31%.

Los autores concluyeron que ABC/3TC en CDF administrada una vez al día fue no inferior a ABC+3TC administrada dos veces al día en el régimen que contenía un NNRTI o un IP durante 48 semanas. El régimen de doble nucleósido de ABC y 3TC administrada una vez o dos veces al día fue eficaz, duradero y bien tolerado.

Achenbach C. et al.<sup>31</sup>, realizaron una revisión narrativa, en la cual informaron que la co-formulación de abacavir y lamivudina tiene una eficacia virológica e inmunológica similar a los productos en dosificación separada. Asimismo, se menciona que en el estudio de Lamarca A. et al. una mayor proporción de sujetos en el grupo de CDF de abacavir/lamivudina una vez al día (67%) alcanzaron una adherencia mayor al 95% en comparación al grupo de abacavir y lamivudina dos veces al día (53%). Como era de esperar, la satisfacción del paciente y la adherencia con la CDF una vez al día es excelente y comparable o mejor que la dosificación dos veces al día.

Figure 2. From the ESS30008 (SEAL) study.<sup>34</sup> Persistent virologic suppression with either once-daily fixed-dose abacavir and lamivudine (Epzicom) or twice-daily abacavir and lamivudine. ABC+3TC BID=fixed-dose combination abacavir/lamivudine twice daily; EPZ QD=Epzicom once daily. *Reproduced with permission from: Sosa N, et al. Abacavir and lamivudine fixed-dose combination tablet once daily compared with abacavir and lamivudine twice daily in HIV-infected patients over 48 weeks (ESS30008, SEAL). J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40:422-427.*



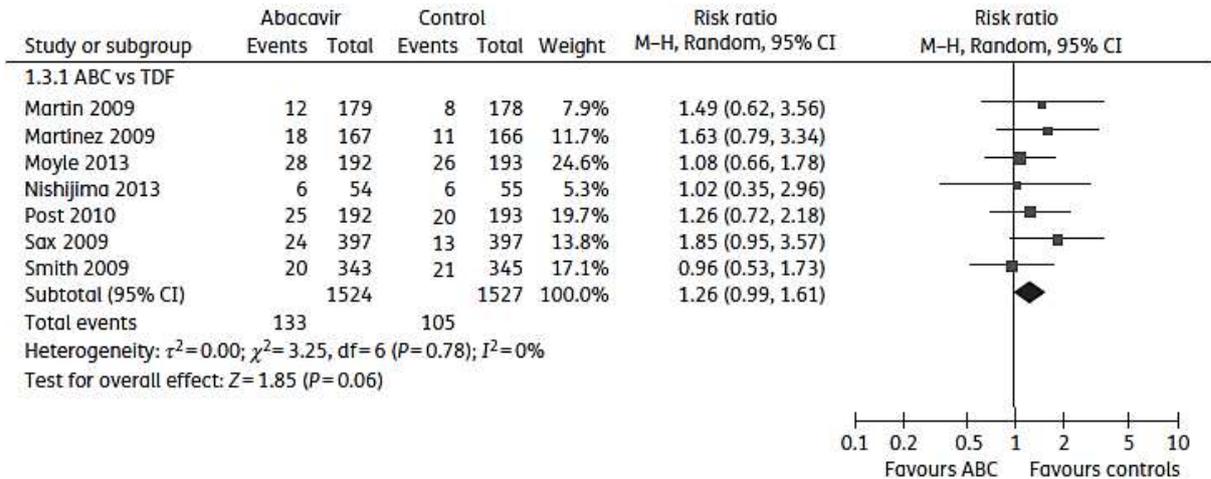
## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Cruciani et al.<sup>32</sup>, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de ECAs utilizando metodologías estándar de la Colaboración Cochrane, con el objetivo de revisar diferentes estudios de inferioridad de la eficacia de abacavir/lamivudina en comparación a tenofovir/emtricitabina. La exposición a cualquier posible formulación de abacavir se consideró, incluyendo la formulación a dosis fija de abacavir+lamivudina y la formulación a dosis fija de abacavir+lamivudina+zidovudina, así como la dosificación de una vez y dos veces al día. Los resultados secundarios fueron la evaluación de los eventos adversos.

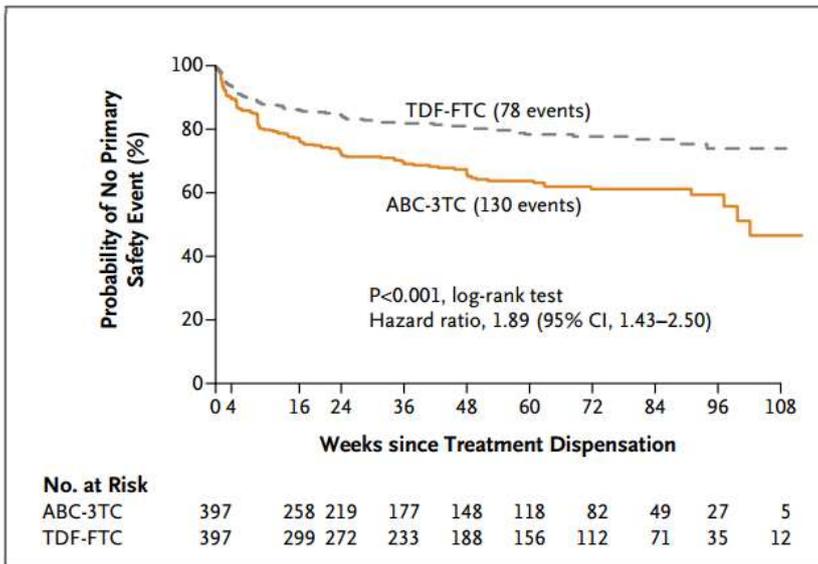
La diferencia de aparición de eventos adversos en el cual fue necesario la interrupción de los tratamientos, favorece a los tratamientos de tenofovir (RR: 1.26; IC 95% 0.99-1.61), pero esta diferencia, en su mayoría relacionados con sospecha de reacción de hipersensibilidad a abacavir, no fue estadísticamente significativa.

<sup>31</sup> Achenbach C, Scarsi K, Murphy R. Abacavir/Lamivudine Fixed-Dose Combination Antiretroviral Therapy for the Treatment of HIV. *AdvTher* (2010) 27(1):1-16.

<sup>32</sup> Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Serpelloni G, Parisi S, Bosco O, et al. Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. *The Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69(12): 3169-3180.



Sax et al.<sup>33</sup>, realizaron un estudio de fase 3B, aleatorizado, parcialmente ciego en 1858 pacientes con infección del HIV-1, el estudio tuvo una duración de 96 semanas. El estudio comparó cuatro regímenes antiretrovirales de una vez al día como terapia de inicio: abacavir/lamivudina o tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina más efavirenz o atazanavir-ritonavir. Evaluaron como resultado los eventos adversos en los cuales se evidencia que de los 794 pacientes que recibieron el tratamiento asignado, 130 que recibieron abacavir-lamivudina y 78 que recibieron tenofovir/emtricitabina tuvieron al menos un signo, síntoma o anomalía de laboratorio de grado 3 o 4. En total, 24 pacientes en el grupo de abacavir-lamivudina y 13 pacientes en el grupo de tenofovir-emtricitabina tuvieron un evento de grado 4. El tiempo para la seguridad fue significativamente más corto para abacavir-lamivudina que para tenofovir-emtricitabina (razón de riesgo, 1.89; IC 95%, 1.43-2.50;  $p < 0.001$ ).



**Figure 3. Time to Safety End Point.**  
 Shown is the probability of not having a first grade 3 or 4 sign, symptom, or laboratory abnormality that was at least one grade higher than the grade at baseline (excluding hyperbilirubinemia and elevation in the creatine kinase level) among patients with a screening HIV-1 RNA level of 100,000 copies per milliliter or more who were initially assigned to a regimen containing either abacavir-lamivudine (ABC-3TC) or tenofovir DF-emtricitabine (TDF-FTC). This was an as-treated analysis involving patients receiving the randomly assigned nucleoside reverse-transcriptase inhibitor regimen.

<sup>33</sup> Sax P, Tierney C, Collier A, Fischl M, Mollan K, Daar E, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. The New England Journal Of Medicine [serial on the Internet]. (2009, Dec 3), [cited June 3, 2015]; 361(23): 2230-2240.



Los eventos se produjeron en al menos el 5% de los pacientes en cada grupo, observándose en la semana 48 más eventos adversos en el grupo de abacavir/lamivudina que en el grupo de emtricitabina-tenofovir.

Variable	Abacavir– Lamivudine (N=397)	Tenofovir DF– Emtricitabine (N=397)
Any laboratory abnormality or clinical adverse event — no. (%)	130 (33)	78 (20)
Selected laboratory abnormalities		
Metabolic — no. (%)	41 (10)	11 (3)
Triglycerides — no.	15	3
Cholesterol — no.		
Total	20	2
LDL (calculated)	13	4
ALT — no.	7	5
AST — no.	12	4
Selected signs and symptoms		
Diarrhea or loose stool — no.	7	7
Nausea or vomiting — no.	3	3
General signs or symptoms — no. (%)	58 (15)	38 (10)
Pain or discomfort — no.	24	14
Rash — no.	8	8
Pruritus — no.	9	2
Fever — no.	10	8
Asthenia — no.	6	10
Headache — no.	8	6

\* This table includes all patients with at least one grade 3 or 4 sign, symptom, or laboratory abnormality during the initial regimen that was at least one grade higher than the grade at baseline. Selected individual adverse events occurring in 5% or more of patients in either study group during the initial treatment with the assigned nucleoside reverse-transcriptase inhibitors are shown. The numbers within major categories do not necessarily sum to the total of the major category because they are selected. ALT denotes alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase, and LDL low-density lipoprotein.

La Guía AIDSinfo<sup>34</sup> menciona que las reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas (HSR) se han observado en un 5% a un 8% en las personas que iniciaron con ABC en los ensayos clínicos. El riesgo de HSR está altamente asociada con la presencia del alelo HLA-B\* 5701.

ARV Agent(s)	Advantages	Disadvantages
ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Once-daily dosing</li> <li>No food effect</li> <li>No nephrotoxicity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inferior virologic responses in patients with baseline HIV RNA <math>\geq 100,000</math> copies/mL when given with EFV or ATV/r as compared with TDF/FTC in ACTG 5202 study. This difference not seen when ABC/3TC was used in combination with DTG.</li> <li>Requires HLA-B*5701 testing before use</li> <li>Potential for ABC HSR in patients with HLA-B*5701 allele</li> <li>ABC use has been associated with cardiac events in some but not all observational studies.</li> </ul>

<sup>34</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (accesado 06 de octubre 2014)

**Table 8. Advantages and Disadvantages of Antiretroviral Components Recommended as Initial Antiretroviral Therapy (page 1 of 3)****Note:** All drugs within an ARV class are listed in alphabetical order.

ARV Class	ARV Agent(s)	Advantages	Disadvantages
Dual-NRTI	ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Co-formulated with DTG as an STR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inferior virologic responses in patients with baseline HIV RNA <math>\geq 100,000</math> copies/mL when given with EFV or ATV/r as compared with TDF/FTC in ACTG 5202 study. This difference was not seen when ABC/3TC was used in combination with DTG.</li> <li>• May cause life-threatening hypersensitivity reaction in patients positive for the HLA B*5701 allele. As a result, HLA-B*5701 testing required before use</li> <li>• ABC use has been associated with cardiac events in some but not all observational studies.</li> </ul>
	TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Co-formulated with EFV, EVG/c, and RPV as a STR</li> <li>• Active against HBV; recommended dual-NRTI for HIV/HBV co-infected patients</li> <li>• Better virologic responses than with ABC/3TC in patients with baseline viral load <math>\geq 100,000</math> copies/mL when combined with ATV/r or EFV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Renal toxicity, including proximal tubulopathy and acute or chronic renal insufficiency</li> <li>• Decreases BMD more than other NRTI combinations</li> </ul>

STR = single tablet regimen

BMD = bone mineral density

Currier J. et al.<sup>35</sup>, menciona que algunos estudios han evaluado si el riesgo de enfermedad cardiovascular puede estar relacionada en particular con los agentes inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI), específicamente abacavir. La información que rodea al abacavir y el riesgo de infarto de miocardio (IM) son contradictorios y sin conclusión clara.

En el análisis secuencial de la cohorte D:A:D que evaluó 580 eventos en 178835 persona-años, hubo un aumento del riesgo de infarto de miocardio en las personas expuestas a abacavir y didanosina dentro de los seis meses antes del IM. Este incremento del riesgo no se observó con otros INTR, incluyendo tenofovir. Las críticas de estos estudios sugieren que el abacavir puede haber sido preferentemente prescrito a los pacientes con síndrome metabólico y enfermedad renal, reflejando sesgo del prescriptor. Sin embargo, en un estudio de seguimiento de la cohorte D:A:D que incluyó 941 eventos de infarto de miocardio en 367559 persona-años, la tasa de infarto de miocardio fue de 0.47 entre aquellos que recibieron abacavir en el momento y 0.21 entre aquellos que no recibieron abacavir (razón de riesgo ajustada, 1.98; IC 95%, 1.72-2.29). No hubo diferencia en el riesgo asociado con abacavir antes y después del 2008, pese a la evidencia que los individuos con riesgo cardiovascular moderado o alto tuvieron menos probabilidades para iniciar con abacavir después de este tiempo.

En un análisis secundario del estudio Estrategias para el Manejo de la Terapia Antirretroviral (SMART), un ensayo clínico aleatorizado controlado para comparar la administración continua versus la terapia antirretroviral interrumpida; los pacientes con abacavir sin didanosina o didanosina sin abacavir fueron comparados con los pacientes sobre todos los demás INTR. Los resultados preliminares demostraron un riesgo de infarto de miocardio cuatro veces mayor y un incremento significativo en otros eventos de enfermedades arteria coronarias, tales como accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica e insuficiencia cardiaca congestiva, en asociación con el uso de abacavir comparado con otros INTRs. No se encontró tal asociación con didanosina. Otros

<sup>35</sup> Currier J, Bartlett J, Bloom A. Epidemiology of cardiovascular disease and risk factors in HIV-infected patients. UpToDate® (version 18). [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre del 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>.



estudios, incluyendo un ensayo controlado aleatorizado y varias cohortes observacionales también encontraron un aumento del riesgo cardiovascular con abacavir.

Sin embargo, no todos los estudios muestran consistentemente un riesgo de infarto de miocardio con el uso de abacavir. Un análisis agrupado evaluó los resultados de 52 estudios patrocinados por la industria en la base de datos de ensayos clínicos de VIH de los fabricantes de medicamentos, que incluyó 9502 pacientes quienes recibieron abacavir y 4672 quienes tomaron otros medicamentos antirretrovirales. Las características demográficas basales y los factores clínicos, incluyendo los valores lipídicos y glucosa, fueron similares entre ambos grupos. Las tasas de infarto de miocardio fueron comparables entre los pacientes expuestos o no expuestos a un régimen conteniendo abacavir. Otros análisis de datos procedentes de los ensayos controlados aleatorios de fármacos para el VIH llegaron a conclusiones similares.

Maitland D. et al,<sup>36</sup> evaluaron el impacto de la adherencia [por Sistema de Monitoreo de Eventos de Medicación (MEMS)] en cambiar de abacavir (ABC) y lamivudina (3TC) dos veces al día (bid) a la formulación a dosis fija de ABC/3TC (qd) para alcanzar un régimen de una vez al día, en el cual se menciona respecto a la tolerabilidad que dos pacientes a la semana 08 pidieron regresar a tomar ABC y 3TC dos veces al día (bid) debido a la aparente intolerancia (náuseas y dolores de cabeza) a la tableta en combinación a dosis fija de ABC y 3TC. Un evento adverso serio (hospitalización por embolia pulmonar, clasificado como no relacionado a los medicamentos del estudio) fue reportado durante el estudio. No se observaron cambios significativos en los parámetros hematológicos o bioquímicos.

En el estudio pivotal que sustenta la eficacia y seguridad de la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina, estudio CAL30001<sup>37</sup>, se menciona que las incidencias de eventos adversos relacionados con la droga fueron generalmente comparables entre los grupos de tratamiento (grupo CDF, 48%; grupo SE, 46%). En ambos grupos de tratamiento la mayor incidencia de eventos adversos relacionados a la droga fueron las enfermedades gastrointestinales (grupo CDF, 26%; grupo SE, 26%). Los eventos adversos serios fueron reportados en 16% (CDF) y 9% (SE) de los sujetos durante el estudio; ninguno de los eventos adversos serios fueron reportados fatales. Esta diferencia se debió principalmente por los reportes de hipersensibilidad al fármaco, los cuales fueron reportados en 9% de los sujetos en el grupo CDF y 4% en el grupo SE. La incidencia de los grados 3 y 4 específicos a las anormalidades clínicas, químicas y hematológicas fueron bajos y generalmente comparables entre los grupos de tratamiento. La incidencia de todos los eventos adversos y las anormalidades de laboratorio fue significativamente inferior durante la segunda fase de 24 semanas del estudio en ambos grupos de tratamiento, especialmente eventos adversos severos, eventos adversos relacionados con la droga, y eventos adversos que llevan al término del tratamiento (data no mostrada). El perfil de seguridad de la segunda fase de 24 semanas fue comparable entre los dos grupos de tratamiento.

<sup>36</sup> Maitland D, Jackson A, Osorio J, Mandalia S, Gazzard BG, Moyle GJ. Switching from twice-daily abacavir and lamivudine to the once-daily fixed-dose combination tablet of abacavir and lamivudine improves patient adherence and satisfaction with therapy. *HIV Medicine* (2008), 9, 667–672.

<sup>37</sup> Lamarca A, Clumeck N, Plettenberg A, et al. Efficacy and safety of a once-daily fixed-dose combination of abacavir/lamivudine compared with abacavir twice daily and lamivudine once daily as separate entities in antiretroviral-experienced HIV-1-infected patients (CAL30001 Study). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:598-60

**TABLE 5. Most Common ( $\geq 5\%$  Incidence in Any Treatment Group) Drug-Related AEs and Grades 3/4 Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities During the 48-Week Treatment Period (Safety Population)**

	FDC (n = 93)	SE (n = 89)
Subjects with any drug-related AE, n (%)	45 (48)	41 (46)
Nausea	11 (12)	13 (15)
Diarrhea	10 (11)	8 (9)
Drug hypersensitivity*	8 (9)	4 (4)
Dizziness	3 (3)	5 (6)
Fatigue	6 (6)	2 (2)
Vomiting	5 (5)	2 (2)
Headache	1 (1)	5 (6)
Clinical chemistry		
All parameters	23 (25)	19 (21)
ALT	2 (2)	2 (2)
Amylase	1 (1)	0
Bilirubin	1 (1)	1 (1)
Cholesterol	4 (4)	5 (6)
Creatine phosphokinase	10 (11)	8 (9)
Glucose	1 (1)	0
Potassium	0	1 (1)
Triglycerides	5 (5)	6 (7)
Hematology†		
All parameters	4 (4)	3 (3)
Neutrophils absolute	1 (1)	1 (1)
Platelets	3 (3)	2 (2)
White blood cells	1 (1)	0

\*Diagnosed as ABC hypersensitivity reaction.  
†No subject in the 2 treatment groups experienced grade 3 or 4 hemoglobin abnormalities.

Cohen et al.<sup>38</sup> realizaron un estudio de fase IIIB, aleatorizado, abierto, grupos paralelos, multicéntrico, cuyo objetivo fue evaluar a corto plazo (12 semanas) la seguridad y tolerabilidad de una vez al día, la CDF de abacavir-lamivudina versus dos veces al día la dosificación de los compuestos por separado, ambos con terapia antirretroviral de fondo. Los pacientes fueron 680 pacientes naive a tratamiento antirretroviral con VIH tipo 1 ARN >1000copias/mL al inicio del estudio.

Los resultados finales primarios fueron la ocurrencia de eventos adversos grados 2-4 y eventos adversos serios; las reacciones de hipersensibilidad de abacavir fueron considerados eventos adversos serios.

Los autores concluyeron que en el corto plazo, las tasas de eventos adversos en los grupos de dosis única (CDF) y dos veces al día aparentemente son similares. La tasa de sospecha de reacción de hipersensibilidad a abacavir en el grupo de dosis única (CDF) fue menor que la tasa en el grupo de dos veces al día.

<sup>38</sup> Cohen C, Kubota M, Brachman P, Harley W, Schneider S, Williams V. et, al.; Short- term Safety and Tolerability of a Once-Daily Fixed-Dose Abacavir-Lamivudine Combination versus Twice-Daily Dosing of Abacavir and Lamivudine as Separate Components: Findings from the ALOHA Study. *Pharmacotherapy* 2008;28(3):314–322

**Table 5. Frequency of Suspected Abacavir Hypersensitivity Reaction Events in the Study Patients**

Hypersensitivity Reaction Event	No. (%) of Patients	
	Once-Daily Abacavir-Lamivudine Combination (n=455)	Twice-Daily Abacavir + Lamivudine (n=225)
<b>Overall results</b>		
Suspected	20 (4.4)	16 (7.1)
95% CI (%)	2.5–6.3	3.8–10.5
Severity grades 3–4 <sup>a</sup>	4 (0.9)	5 (2.2)
Associated with death	0 (0)	1 (0.4)
Associated with hospitalization	3 (0.7)	1 (0.4)
<b>Stratified results</b>		
	(n=233)	(n=116)
<b>NNRTI</b>		
Suspected	10 (4.3)	10 (8.6)
95% CI (%)	1.7–6.9	3.5–13.7
	(n=218)	n=107
<b>Protease inhibitor</b>		
Suspected	10 (4.6)	6 (5.6)
95% CI (%)	1.8–7.4	1.2–10
	(n=4)	(n=2)
<b>NRTI</b>		
Suspected	0 (0)	0 (0)

<sup>a</sup>Grades 3–4 indicate severe-to-life-threatening intensity. NNRTI = nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; CI = confidence interval.

**Table 4. Most Common Grades 2–4 Adverse Events and Serious Adverse Events That Occurred in at Least 2% of the Study Patients**

Adverse Events	No. (%) of Patients	
	Once-Daily Abacavir-Lamivudine Combination (n=455)	Twice-Daily Abacavir + Lamivudine (n=225)
<b>All grades 2–4<sup>a</sup></b>		
Drug hypersensitivity	20 (4)	15 (7) <sup>b</sup>
Rash	19 (4)	12 (5)
Nausea	11 (2)	6 (3)
Diarrhea	11 (2)	3 (1)
Dizziness	11 (2)	4 (2)
Headache	10 (2)	3 (1)
Insomnia	9 (2)	3 (1)
Depression	9 (2)	3 (1)
<b>All serious</b>		
Drug hypersensitivity	21 (5) <sup>c</sup>	16 (7)

<sup>a</sup>Grades 2–4 indicate moderate-to-life-threatening intensity. <sup>b</sup>One suspected abacavir hypersensitivity event was considered to be grade 1 and is not included in this table. <sup>c</sup>One event was diagnosed as trimethoprim-sulfamethoxazole allergy; all other events were suspected hypersensitivity to abacavir.

Según Micromedex<sup>39</sup> las reacciones adversas serias son:

- Cardiovascular: trastorno del sistema cardiovascular, infarto de miocardio
- Dermatológicos: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
- Metabólico endocrino: acidosis láctica
- Gastrointestinales: pancreatitis
- Hematológicas: anemia, trombocitopenia
- Hepática: hepatomegalia (severa), hepatotoxicidad, hepatitis viral tipo B recurrente, esteatosis hepática
- Inmunológica: reacción de hipersensibilidad (2% a 9% (abacavir))
- Musculoesqueléticas: rabiomólisis
- Neurológicas: convulsiones

La Food and Drug Administration considera como parte de la Ficha Técnica del abacavir-lamivudina<sup>40</sup> una alerta respecto al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, acidosis láctica y hepatomegalia severa, y exacerbaciones de hepatitis B.

<sup>39</sup> Micromedex Drug Summary Information. Abacavir/Lamivudine. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

<sup>40</sup> Food and Drug Administration. Ficha Técnica Abacavir and Lamivudine. Fecha de acceso: junio 2015. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/021652s018bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021652s018bl.pdf)



**WARNING: RISK OF HYPERSENSITIVITY REACTIONS, LACTIC ACIDOSIS AND SEVERE HEPATOMEGALY, AND EXACERBATIONS OF HEPATITIS**

*See full prescribing information for complete boxed warning.*

- Serious and sometimes fatal hypersensitivity reactions have been associated with abacavir-containing products. (5.1)
- Hypersensitivity to abacavir is a multi-organ clinical syndrome. (5.1)
- Patients who carry the HLA-B\*5701 allele are at high risk for experiencing a hypersensitivity reaction to abacavir. (5.1)
- Discontinue EPZICOM as soon as a hypersensitivity reaction is suspected. Regardless of HLA-B\*5701 status, permanently discontinue EPZICOM if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible. (5.1)
- Following a hypersensitivity reaction to abacavir, NEVER restart EPZICOM or any other abacavir-containing product. (5.1)
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues. (5.2)
- Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV-1) and have discontinued lamivudine, a component of EPZICOM. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment. (5.3)

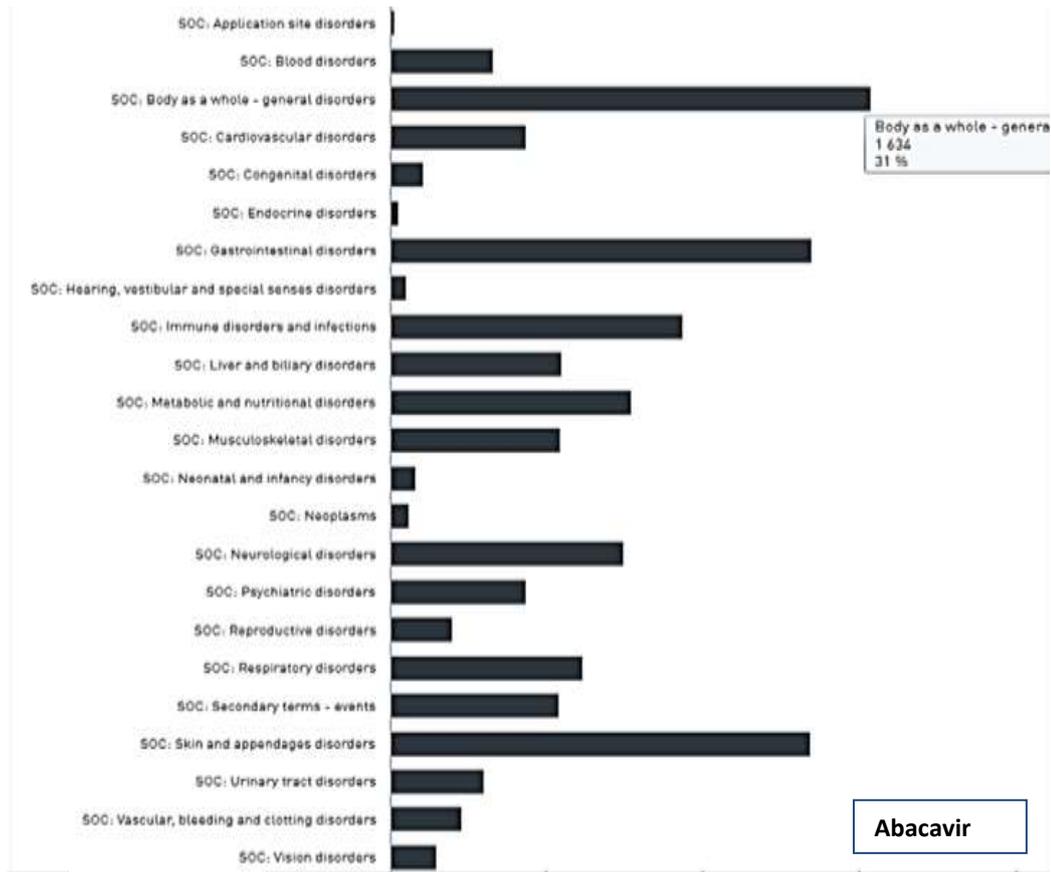
El Centro de Farmacovigilancia<sup>41</sup> del Perú informó que a nivel nacional se han reportado (2006-2014): 76 reacciones adversas de abacavir en 58 personas y 146 reacciones adversas de lamivudina en 102 personas siendo las más frecuentes:

SOC (Abacavir)	N°
Trastornos de la piel y apéndices	26
Trastornos del sistema gastrointestinal	22
Todo como un cuerpo - trastornos generales	9
Trastornos metabólicos y nutricionales	7
Trastorno del sistema nerviosos central y periférico	4

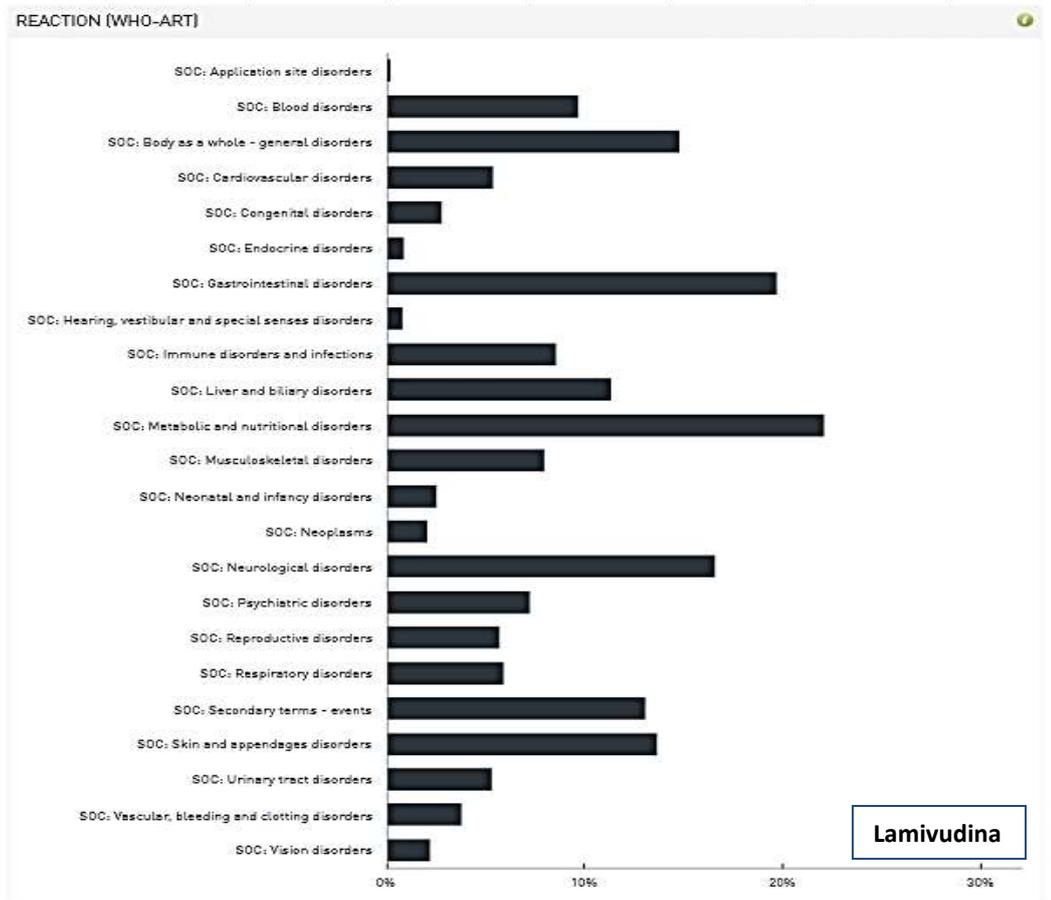
SOC (Lamivudina)	N°
Trastornos del sistema gastrointestinal	35
Trastorno del sistema nerviosos central y periférico	18
Trastornos de las células rojas de la sangre	13
Trastorno de todo el organismo	11
Trastornos metabólicos y nutricionales	11
El hígado y trastornos del sistema biliar	9
Trastornos del sistema músculo-esquelético	5

A nivel internacional (hasta junio 2015) el número de reporte es 5329 y las reacciones adversas son las siguientes:

<sup>41</sup> Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS Abacavir. Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú.



Abacavir



Lamivudina



La Guía Clínica AUGE de Chile<sup>42</sup>, menciona los ajustes de dosis que debe tenerse en cuenta para los antirretrovirales:

### Ajuste de dosis de los antiretrovirales en insuficiencia renal

INTR	VFG >50 ml/min	VFG 30-49 ml/min	VFG 10-29 ml/min	VFG < 10 ml/min
ddl EC >60 kg	400 mgs c/24 h	200 mgs c/24 h	150 mgs c/24 h	100 mgs c/24 h
ddl EC <60 kg	250 mgs c/24h	125 mgs c/24h	100 mgs c/24h	75 mgs c/24h
FTC	200 mgs c/24h	200 mgs c/24h	200 mgs c/72 h	200 mgs c/96 h
TDF	300 mgs c/24h	300 mgs c/48h	300 mgs c/72-96 h	300 mgs c/7 días
3TC	300 mgs c/24h	150 mgs c/24h	100 mgs c/24h	50-25 mgs c/24h
AZT	300 mgs c/12h	No requiere ajuste	No requiere ajuste	100 mgs c/8h
Abacavir	300 mgs c/12h	No requiere ajuste	No requiere ajuste	No requiere ajuste
Abacavir /3TC		Usar drogas individualmente	Usar drogas individualmente	Usar drogas individualmente
AZT/3TC		Usar drogas individualmente	Usar drogas individualmente	Usar drogas individualmente
AZT/3TC/Abacavir		Usar drogas individualmente	Usar drogas individualmente	Usar drogas individualmente
TDF/FTC	C/24h	c/48h	Usar drogas individualmente	Usar drogas individualmente

### VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Los datos extraídos de la página web de la OMS de la Base de datos del Global Price Reporting Mechanism (GPRM)<sup>43</sup> muestran en el siguiente cuadro, el reporte de costos del tratamiento por año de la combinación a dosis fija de [abacavir+lamivudina] para Latinoamérica y el Caribe.

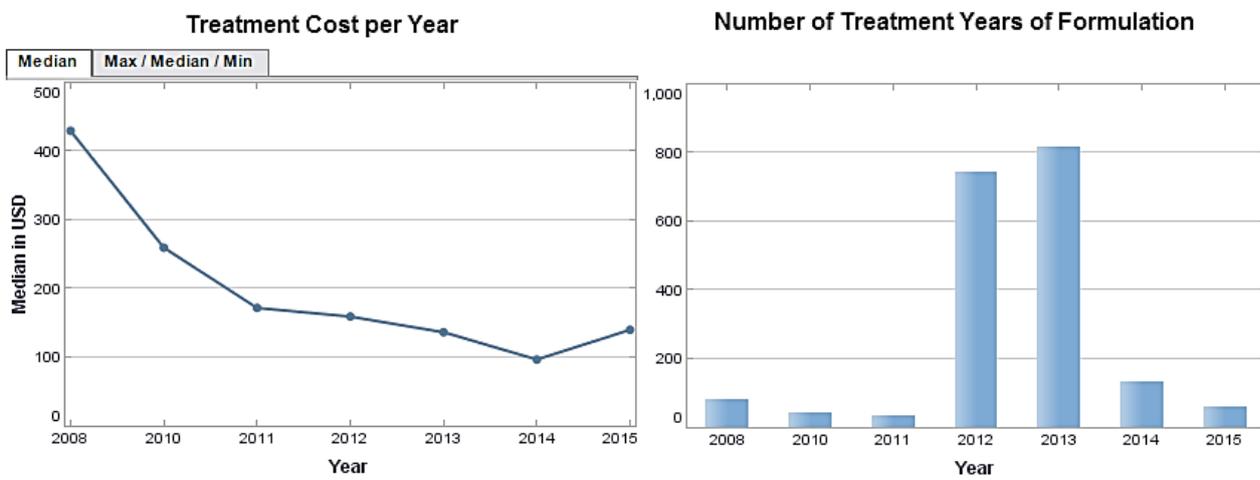
El costo del tratamiento al 2015 fue \$ 139.35 por año.

<sup>42</sup> La guía clínica AUGE. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA. MISAL2013. Gobierno de Chile. Disponible: <file:///F:/complementaria/abacavir%20comple/GPCVIH.pdf>

<sup>43</sup> Global Price Reporting Mechanism (GPRM). Fecha de consulta 18/06/2015 a través de <http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd/Default2.aspx>



<b>IN Name</b> <input checked="" type="checkbox"/> Abacavir + Lamivudine [ABC+3TC] <input type="checkbox"/> Abacavir + Lamivudine + Zidovudine [ABC+3TC+ZDV] <input type="checkbox"/> Abacavir [ABC] <input type="checkbox"/> Amprenavir [APV]		<b>Strength</b> <input checked="" type="checkbox"/> 60 mg + 30 mg <input checked="" type="checkbox"/> 600 mg + 300 mg <input type="checkbox"/> Others...	<b>Generic</b> <input checked="" type="checkbox"/> generic <input type="checkbox"/> Others...								
<b>Region</b> <input checked="" type="checkbox"/> Latin America and the Caribbean <input type="checkbox"/> East Asia and Pacific <input type="checkbox"/> Europe and Central Asia <input type="checkbox"/> Middle East and North Africa	<b>Income Level</b> <input checked="" type="checkbox"/> Low income <input checked="" type="checkbox"/> Upper-middle income <input type="checkbox"/> Others...	<b>HDI Group</b> <input checked="" type="checkbox"/> High <input checked="" type="checkbox"/> n/a <input type="checkbox"/> Others...	<b>Manufacturer</b> <input checked="" type="checkbox"/> Aurobindo Pharma Ltd. <input checked="" type="checkbox"/> Cipla Ltd. <input checked="" type="checkbox"/> Matrix Laboratories Ltd. <input checked="" type="checkbox"/> Mylan Laboratories Ltd.								
<b>Current Selections</b>											
<table border="1"> <tr> <td>Strength</td> <td>60 mg + 30 mg, 600 mg + 300 mg</td> </tr> <tr> <td>Manufacturer</td> <td>Aurobindo Pharma Ltd., Cipla Ltd., Matrix Laboratories Ltd., Mylan Laboratories Ltd.</td> </tr> <tr> <td>Generic</td> <td>generic</td> </tr> <tr> <td>Income Level</td> <td>Low income, Upper-middle income</td> </tr> </table>				Strength	60 mg + 30 mg, 600 mg + 300 mg	Manufacturer	Aurobindo Pharma Ltd., Cipla Ltd., Matrix Laboratories Ltd., Mylan Laboratories Ltd.	Generic	generic	Income Level	Low income, Upper-middle income
Strength	60 mg + 30 mg, 600 mg + 300 mg										
Manufacturer	Aurobindo Pharma Ltd., Cipla Ltd., Matrix Laboratories Ltd., Mylan Laboratories Ltd.										
Generic	generic										
Income Level	Low income, Upper-middle income										



Data	2008	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Median treatment cost per year	428.41	258.62	171.05	158.47	135.81	96.12	139.35
Number of treatment years of formulation	82	41	33	744	817	133	62
Number of transactions	3	1	1	8	8	2	1

En el Fondo Estratégico de la OPS/OMS<sup>44</sup> se reportan los costos del tratamiento de la combinación a dosis fija (CDF) de [abacavir+lamivudina] del año 2014, cabe precisar que ambas CDF se encuentran incluidas en las directrices unificadas de la OMS.

Costo: [abacavir+lamivudina] x 30 tabletas \$ 13.49  
 Costo unitario: \$ 0.45

<sup>44</sup> Precios de referencia del Fondo Estratégico. Precios de productos: Antirretrovirales 2014. Fecha de consulta 08/04/2015 a través de [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1042%3Aproduct-list-reference-prices-&catid=1159%3Ahss-strategic-fund&Itemid=988&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1042%3Aproduct-list-reference-prices-&catid=1159%3Ahss-strategic-fund&Itemid=988&lang=es)



PERÚ

Ministerio  
de SaludDirección General  
de Medicamentos, Insumos y DrogasDECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU  
"Año de la Diversificación Productiva y del Fortalecimiento de la Educación"

PRO/SF			
LONG TERM AGREEMENT: ANTIRETROVIRAL PRODUCTS/ ACUERDO A LARGO PLAZO: PRODUCTOS ANTIRETROVIRALES			
UNIT PRICE VALID PERIOD:			Jan 01, 2014 to Dec 31, 2014
PERIODO DE VALIDACION DEL PRECIO UNITARIO:			01 Ene 2014 a 31 Dic 2014
ITEM/ ARTICULO	PRODUCT DESCRIPTION/ DESCRIPCION DEL PRODUCTO	OFFERED PRESENTATION/ PRESENTACION OFERTADA	UNIT PRICE/ PRECIO UNITARIO USOS
1	ABACAVIR 300MG	BOTTLE/ 60 TABLETS	\$ 11.0040
2	ABACAVIR 20MG/ML SUSP	BOTTLE 240 ML	\$ 6.7500
3	ABACAVIR 600MG + LAMIVUDINE 300MG	BOTTLE / 30 TABLETS	\$ 13.4910
4	ATAZANAVIR 300MG	BOTTLE / 30 CAPSULES	\$ 15.0000
5	DIDANOSINE DELAYED RELEASE CAPSULES 400MG	BOTTLE/ 30 CAPSULES	\$ 20.0000
6	EFAVIRENZ 200MG	BOTTLE/ 90 CAPSULES	\$ 4.4010
7	EFAVIRENZ 50MG	BOTTLE/ 30 CAPSULES	\$ 2.0820
8	EFAVIRENZ 600MG	BOTTLE/ 30 TABLETS	\$ 3.0990
9	EFAVIRENZ 600MG + EMTRICITABINE 200MG + TENOFOVIR 300MG	BOTTLE/ 30 TABLETS	\$ 11.5200
10	EFAVIRENZ 600MG + LAMIVUDINE 300MG + TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE 300MG	BOTTLE/ 30 TABLETS	\$ 10.9000
11	EMTRICITABINE 200MG + TENOFOVIR 300MG	BOTTLE/ 30 TABLETS	\$ 5.6010
12	(*) EMTRICITABINE 200MG + TENOFOVIR 300MG	BOTTLE/ 30 TABLETS	\$ 6.2100
13	LAMIVUDINE 10MG/ML SUSP	BOTTLE 240ML	\$ 1.8500
14	LAMIVUDINE 150MG	BOTTLE/ 60 TABLETS	\$ 1.7460
15	LAMIVUDINE 150MG + ZIDOVUDINE 300MG	BOTTLE/ 60 TABLETS	\$ 6.1000
16	LAMIVUDINE 300MG + TENOFOVIR 300MG	BOTTLE/ 30 TABLETS	\$ 4.6020
17	LAMIVUDINE 30MG + ZIDOVUDINE 60MG	BOTTLE / 60 TABLETS	\$ 2.0900
18	LOPINAVIR 100MG + RITONAVIR 25MG	BOTTLE/ 60 TABLETS	\$ 8.1000
19	LOPINAVIR 200MG + RITONAVIR 50MG	BOTTLE / 120 TABLETS	\$ 19.5000
20	(*) LOPINAVIR 200MG + RITONAVIR 50MG	BOTTLE / 120 TABLETS	\$ 24.0000
21	NEVIRAPINE 200MG	BOTTLE/ 60 TABLETS	\$ 2.1060
22	NEVIRAPINE SUSP 10MG/ML	BOTTLE 240ML	\$ 1.8500
23	RITONAVIR 100MG	BOTTLE / 30 TABLETS	\$ 7.2810
24	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE 300MG	BOTTLE/ 30 TABLETS	\$ 3.4900
25	ZIDOVUDINE 100MG	BOTTLE/ 100 CAPSULES	\$ 4.5000
26	ZIDOVUDINE 10MG/ML	BOTTLE 240ML	\$ 2.1000
27	ZIDOVUDINE 300MG	BOTTLE/ 60 TABLETS	\$ 5.3700

(\*) Price for country where a valid patent protection exists u other kind of restrictions

(\*) Precio para países con protección de patente vigente u otro tipo de restricción

BOT: Bottle/Frasco

## NOTAS:

Todos los productos son genéricos y pueden estar sujetos a protección de patentes u otras restricciones para su comercialización en los países .

Los productos antiretrovirales no incluidos en esta lista, podrán ser adquiridos a solicitud individual por el país miembro. Los precios y tiempos de entrega dependerán de la disponibilidad del producto al momento de la solicitud.

## NOTES:

All products are generics and may be subject to patent protection or other restrictions, in order to commercialize.

Antiretroviral products not included in this list, can be purchase individually upon request by member countries. Prices and lead-time will depend on the product availability at the time of the request.

Análisis de costo

Según los datos obtenidos del Fondo Estratégico de la OPS/OMS<sup>45</sup>, el costo de la tableta de la combinación a dosis fija de abacavir+lamivudina sería S/. 1.45 (tipo de cambio S/. 3.21, obtenido del Banco de la Nación<sup>46</sup>)

No se ha encontrado precios a nivel nacional de la CDF.

<sup>45</sup> Precios de referencia del Fondo Estratégico. Precios de productos: Antiretrovirales 2014. Fecha de consulta 08/04/2015 a través de [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1042%3Aproduct-list-reference-prices-&catid=1159%3Ahss-strategic-fund&Itemid=988&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1042%3Aproduct-list-reference-prices-&catid=1159%3Ahss-strategic-fund&Itemid=988&lang=es)

<sup>46</sup> Banco de la Nación del Perú. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.bn.com.pe/>



### Costo de abacavir/lamivudina (CDF) vs abacavir + lamivudina

	Abacavir 300mg tableta	Lamivudina 150mg tableta	Costo total por separado	Abacavir 600mg + Lamivudina 300mg tableta (CDF)
Precio unitario (S./.)	0.85 <sup>47</sup>	0.10 <sup>48</sup>		1.45
Dosis	600mg 2v/d	150mg 2v/d		1v/d
N° tabletas/dosis/día	2	2		1
Costo/mes (S./.)	51.00	6.00	57.00	43.50
Costo/año (S./.)	620.50	73.00	693.5	529.25
<b>Costo incremental del tratamiento por un año/paciente</b>				<b>164.25</b>

### VIII. Resumen del estatus regulatorio

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>49</sup> y la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>50</sup> consideran a la combinación a dosis fija de abacavir y lamivudina que está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La Food and Drug Administration (FDA)<sup>51</sup> considera que la combinación a dosis fija de abacavir y lamivudina está indicada con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección VIH-1.

La 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no considera al medicamento abacavir 600mg + lamivudina 300mg tableta en combinación a dosis fija (CDF) en la concentración solicitada.

### Essential Medicines WHO Model List

19th edition

<b>FIXED-DOSE COMBINATIONS</b>	
abacavir + lamivudine	Tablet (dispersible, scored): 60 mg (as sulfate) + 30 mg

<sup>47</sup> DARES/MINSA. Memorandum 341. Informe de agentes antirretrovirales. LP. N° 09-2014

<sup>48</sup> DARES/MINSA. Memorandum 341. Informe de agentes antirretrovirales. LP. N° 09-2014

<sup>49</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). KIVEXA (abacavir/lamivudina) [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

<sup>50</sup> European Medicines Agency (EMA). KIVEXA (abacavir/lamivudina) [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2014]. URL disponible en <http://www.ema.europa.eu>

<sup>51</sup> U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA [Internet]. United States: U.S. Food and Drug Administration; 2014 [citado 31 ago 2014]. Disponible: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder>

La combinación a dosis fija de abacavir 600mg + lamivudina 300mg tableta no se encuentra precalificada por la Organización Mundial de la Salud en la concentración solicitada<sup>52</sup>.

WHO prequalified products only: All | Diarrhoea | HIV/AIDS | Influenza | Malaria | Neglected Tropical Diseases | Reproductive Health | Tuberculosis

Count: 10 | [Download as PDF](#) | [Download as Excel](#)

Therapeutic area	INN	Formulation and strength	Applicant	Manufacturing site	Packaging	Reference no.	Date of PQ	Status
HIV	Abacavir (as sulfate) + Lamivudine	Tablets 60mg + 30mg	Mylan Laboratories Ltd	Sinnar, Nashik District, Maharashtra, India	HDPE bottle 30, 60; Triple laminated bag, 7000 (USFDA)	HA456*	26-Oct-2009	
HIV	Abacavir (as sulfate) + Lamivudine	Tablets 600mg + 300mg	Cipla Ltd	Patalganga, India	HDPE bottle 30; Blister 3 x 10	USFDA2		
HIV	Abacavir (as sulfate) + Lamivudine	Dispersible tablets 60mg + 30mg	Cipla Ltd	Patalganga, India	HDPE bottle 60, 120; Blister 5 x 10	HA518*	08-Jan-2014	
HIV	Abacavir (as sulfate) + Lamivudine + Zidovudine	Tablets 60mg + 30mg + 60mg	Mylan Laboratories Ltd	Sinnar, Nashik District, Maharashtra, India	HDPE bottle 60	HA436	25-May-2009	
HIV	Abacavir (as sulfate) + Lamivudine + Zidovudine	Tablets 300mg + 150mg + 300mg	Mylan Laboratories Ltd	Sinnar, Nashik District, Maharashtra, India	HDPE bottle 60	HA505*	28-Nov-2011	
HIV	Abacavir + [Lamivudine + Zidovudine]	Tablets 300mg + Tablets [150mg + 300mg]	Aurobindo Pharma Ltd	Hyderabad, Andhra Pradesh, India	Blister 10x10	USFDA7		
HIV	Abacavir + Lamivudine	Tablets 600mg + 300mg	Aurobindo Pharma Ltd	Hyderabad, Andhra Pradesh, India	Blister 10, HDPE bottle 30	USFDA7		
HIV	Abacavir + Lamivudine + Zidovudine	Tablets 300mg + 150mg + 300mg	Ranbaxy Laboratories Ltd	Paonta Sahib, Himachal Pradesh, India	HDPE bottle 60	HA324	07-Mar-2008	
HIV	Abacavir + Lamivudine + Zidovudine	Tablets 300mg + 150mg + 300mg	Viv HealthCare	Glaxo Operations UK, Ltd, Ware, Hertfordshire, UK, GSK, Poznan (packaging and release), Poland	Blister 40, 60, HDPE bottle 60	HA111 (a)	20-Mar-2002	
HIV	Abacavir sulfate + Lamivudine	Tablets 60mg + 30mg	Aurobindo Pharma Ltd	Hyderabad, Andhra Pradesh, India	HDPE bottle 30, 60; Blister 10 x 10	USFDA2		

WHO reference number or "USFDA/Code"

**Legend:**

\* means combination product, both fixed-dose combination (co-formulated) and co-packaged product (i.e. co-blisters)

[A+B] + C means A and B are in a fixed-dose formulation and C is co-packaged

(a) means SRA approved innovator or SRA approved generic prequalified based on abbreviated assessment

\*\*\* refers to products approved by both WHO Prequalification Programme and US FDA

USFDA<sup>1</sup> approved by US FDA, USFDA<sup>2</sup> tentatively approved by US FDA, EMEA Art 58 - approved by EMEA according to Article 58

Note: For information about the listing of prequalified products and the alternative approval procedure, please see [General information](#)

En la base de datos de NEWPORT<sup>53</sup> con respecto a patentes registradas en el Perú de la CDF de abacavir/lamivudina, no se registra ninguna información. Sin embargo, se encontró que en varios países la fecha estimada de vencimiento de la patente para la CDF de abacavir/lamivudina va desde el año 2019 al año 2020.

**abacavir sulfate; lamivudine**

Newport Constraint Date

Newport Constraint Date in:  is not available

[View SPCs](#) [View US Orange Book](#)

Worldwide Patent Families				Patents by Country				
Show all patents in: <input type="text" value="Peru"/>								
Active Ingredient	Patent Holder	Corporate Group Type	Patent Type	Patent Country	Estimated Expiry Date	Publication Number	Primary Patent Number	Patent Variables Indications
abacavir	GlaxoSmithKline plc	API/Big Pharma/Biotech/US Generic/US Specialty	Formulation	Peru	NA (appl)	PE-20000271	WO-09939691	HIV infection
abacavir	GlaxoSmithKline plc	API/Big Pharma/Biotech/US Generic/US Specialty	Component of Combination	Peru	NA (appl)	PE-20121524	WO-2011094150	HIV infection
lamivudine	JSC Grindeks	API/Biotech/Dose	Formulation	Peru	NA (appl)	PE-20070233	WO-2007021154	Cardiotoxicity drug-induced; Neurotoxicity drug-induced

[View Patents by Country](#) [View US Orange Book](#)

<sup>52</sup> WHO. Lista precalificados de productos medicinales. Disponible en <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>

<sup>53</sup> Newport Global™ Generic. Thomson Reuters. Disponible en: <https://newport.thomson-pharma.com/newport/Product/profile.do?apiGrpId=8616>



Active Ingredient	Patent Country	SPC Holder	SPC Country	Estimated Expiry Date
lamivudine; abacavir sulfato	European Patent Office	ViiV Healthcare	Austria	17-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	European Patent Office	ViiV Healthcare	UK	21-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	Czech Republic	GlaxoSmithKline	Czech Republic	17-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	European Patent Office	ViiV Healthcare	Denmark	17-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	Estonia	GlaxoSmithKline	Estonia	17-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	European Patent Office	ViiV Healthcare	Finland	17-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	European Patent Office	ViiV Healthcare	France	17-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	Germany	GlaxoSmithKline	Germany	17-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	Greece	GlaxoSmithKline	Greece	19-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	Hungary	GlaxoSmithKline	Hungary	18-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	European Patent Office	ViiV Healthcare	Ireland	16-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	European Patent Office	ViiV Healthcare	Italy	17-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	European Patent Office	ViiV Healthcare	Luxembourg	17-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	European Patent Office	ViiV Healthcare	Netherlands	16-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	Norway	GlaxoSmithKline	Norway	17-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	European Patent Office	ViiV Healthcare	Portugal	19-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	Romania	GlaxoSmithKline	Romania	17-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	Slovakia	GlaxoSmithKline	Slovakia	17-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	European Patent Office	ViiV Healthcare	Slovenia	17-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	Spain	GlaxoSmithKline	Spain	17-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	European Patent Office	ViiV Healthcare	Sweden	16-Dec-2019
lamivudine; abacavir sulfato	European Patent Office	ViiV Healthcare	Switzerland	30-Oct-2020
lamivudine; abacavir sulfato	European Patent Office	ViiV Healthcare	Belgium	20-Dec-2019

### Datos de consumo

Consumo de abacavir y lamivudina por separado en unidades del Ministerio de Salud<sup>54</sup>:

Abacavir	
Año	N° unidades
2015	3484366
2014	2913637
2013	2243470
2012	1126289
2011	829694

Lamivudina	
Año	N° unidades
2015	5856521
2014	5168342
2013	3998304
2012	2521531
2011	2211855

Consumo de abacavir y lamivudina por separado en unidades y valores de ESSALUD:

DESCRIPCION	UM	CONSUMO UNIDADES				
		2010	2011	2012	2013	2014
Lamivudina 150mg tableta	TB	1.991.434	2.000.029	2.090.914	1.948.631	2.204.915
Abacavir 300mg tableta	TB	471.570	598.673	668.358	816.733	889.117

DESCRIPCION	UM	CONSUMO EN SOLES (S./.)				
		2010	2011	2012	2013	2014
Lamivudina 150mg tableta	TB	183.211,93	184.002,67	192.364,09	202.395,79	245.158,57
Abacavir 300mg tableta	TB	270.681,18	343.638,30	383.637,49	465.788,93	568.463,07

<sup>54</sup> Reporte de hoja de monitoreo TARGA de las DISA/DIRESA/GERESA e IGSS (fuente de abastecimiento: DARES/MINSA)



## **IX. Conclusiones**

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Abacavir 600mg + Lamivudina 300mg tableta en combinación a dosis fija (CDF), el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de pacientes VIH(+) con CV <100000copias/mL y resultado del examen HLA B\*5701 negativo, en quienes no se pueda utilizar el esquema de elección (TDF+FTC+EFV).